

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|--|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 491/10, A61K 31/55, C07D 491/14 // (C07D 491/10, 317:00, 223:00) | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/40049 |
| | | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: | 30. Oktober 1997 (30.10.97) |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT97/00074</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 21. April 1997 (21.04.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: A 716/96 19. April 1996 (19.04.96) AT</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SANOCHEMIA LTD. [MT/MT]; 136, St. Christopher Street, Valetta (MT).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CZOLLNER, Laszlo [AT/AT]; Landeggerstrasse 7, A-2491 Neufeld (AT), FRÖHLICH, Johannes [AT/AT]; Arbeitergasse 50, A-1050 Wien (AT), JORDIS, Ulrich [AT/AT]; Hofzeile 6, A-1190 Wien (AT), KÜENBURG, Bernhard [AT/AT]; Billrothstrasse 39/3/10, A-1190 Wien (AT).</p> <p>(74) Anwälte: BEER, Manfred usw.; Lindengasse 8, A-1070 Wien (AT).</p> | | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> | |
| <p>(54) Title: NEW BENZAZEPINE DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING THE SAME AND THEIR USE TO PREPARE MEDICAMENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE BENZAZEPINDERIVATE, DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND VERWENDUNG DERSELBEN ZUM HERSTELLEN VON ARZNEIMITTELN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>New derivatives of benzazepine are disclosed, in particular of benzofuro[3a,3,2,ef][2]benzazepine, having the general formula (I), as well as new compounds of general formula (III). Also disclosed are medicaments which contain compounds of formulas (I) and/or (III) and may be successfully used for treating Alzheimer disease and related demential states, as well as the Langdon-Down syndrome.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Neue Derivate des Benzazepins, insbesondere des Benzofuro[3a,3,2,ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (I) und neue Verbindungen der allgemeinen Formel (III). Beschrieben werden auch Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formeln (I) und/oder (III), die zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände, sowie für die Behandlung des Langdon-Down-Syndroms erfolgreich eingesetzt werden können.</p> | | | |
| | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland | | |
| CM | Kamerun | | | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

Neue Benzazepinderivate, diese enthaltende Arzneimittel und
Verwendung derselben zum Herstellen von Arzneimitteln

5

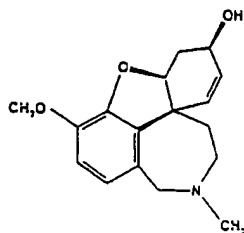
Die Erfindung betrifft neue Verbindungen und Arzneimittel enthaltend die neuen Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe.

- 10 Die Erfindung bezieht sich in gleicher Weise auf die Verwendung der neuen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände, sowie für die Behandlung des Langdon-Down-Syndroms (Mongolismus, Trisomie 21).

15

Die Säureadditionssalze von Galanthamin, das die chemische Strukturformel

20



25

- hat, sowie einige seiner Analoga sind als pharmazeutische Wirkstoffe mit inhibitorischer Wirkung auf das synaptische
- 30 Enzym Acetylcholinesterase bekannt. Galanthamin wird daher bei Lähmungserscheinungen im Gefolge von Poliomyelitis und bei verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems pharmakologisch angewandt.
- 35 Galanthamin und einige seiner Derivate werden auch bei der symptomatischen Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände eingesetzt (EP 236 684 B1).

Galanthamin ist chemisch gesehen ein Alkaloid der Morphingrup-

pe, das aus Schneeglöckchen (*Galanthus woronowii*, *G. nivalis* usw.) und anderen Amaryllidaceen gewonnen werden kann.

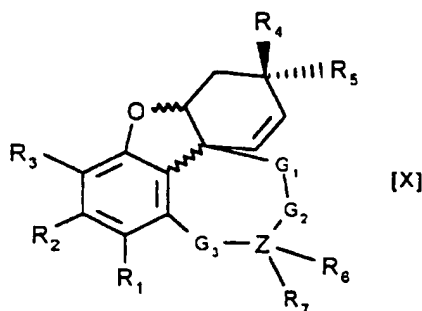
Neben der Gewinnung von Galanthamin aus pflanzlichen Quellen
5 sind auch chemische Syntheseverfahren für Galanthamin und dessen Analoga einschließlich ihrer Säureadditionssalze bekannt geworden (WO 95/27715).

Das Down-Syndrom ist auf eine Verdreifachung des Chromosoms
10 Nr. 21 zurückzuführen, d.h. die Patienten haben einen Satz von 47 statt 46 Chromosomen, was zytologisch relativ einfach nachzuweisen ist. Trisomie 21 ist mit mittelgradiger bis schwerer geistiger Behinderung und einer Reihe körperlicher Dysmorphiezeichen verbunden. Eine ursächliche Therapie ist derzeit nicht
15 möglich. Die bestehenden Behinderungen lassen sich durch gezielte therapeutische Maßnahmen beeinflussen, jedoch bleibt eine Hilfsbedürftigkeit in der Regel bestehen.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung sind neue Benzazepin-Derivate, insbesondere Derivate des Benzofuro[3a,3,2,ef]
20 [2]benzazepines.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung sind neue Benzazepin-Derivate, insbesondere Derivate des Benzofuro[3a,3,2,ef]
25 [2]benzazepines.

Es handelt sich um Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



Formel (I)

§ wobei

R_1, R_2 entweder gleich oder verschieden sind und

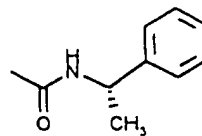
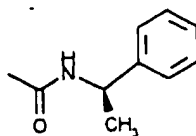
- Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, NH₂, CF₃ oder
- eine niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkyl oxygruppe oder
- eine Aminogruppe, die durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkyl oxy-carbonylgruppen substituiert ist oder
- eine COOH, COO(Ar)Alkyl, CONH, CON(Ar)Alkyl Gruppe oder
- -(CH₂)_n -Cl, -(CH₂)_n -Br, -(CH₂)_n -OH, -(CH₂)_n -COOH, -(CH₂)_n -CN, -(CH₂)_n -NC, darstellen, wobei
- R₁-R₂ auch gemeinsam als -CH=CH-CH=CH-, -O-(CH₂)_n-O-, mit n = 1-3 definiert sein können.

$R_3 = R_1$, insbesondere OH und OCH_3 , weiters

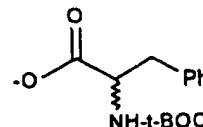
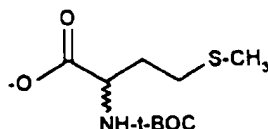
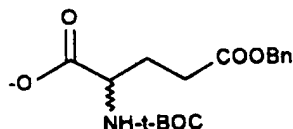
R_2 - R_3 gemeinsam: $-O-(CH_2)_n-O-$ bilden können, wobei $n = 1 - 3$

20 **R₁, R₂:** entweder beide Wasserstoff oder wechselweise jede Kombination von Wasserstoff oder eines (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl-, (Ar)Alkinyl-mit

- S-R₈, wobei R₈ Wasserstoff oder eine niedere (C₁-C₁₀) gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist
- SO-R₈, SO₂-R₈
- OH, O-Schutzgruppe (wie TMS, TBDMS),
- O-CS-N-R₈ (Thiourethane),
- O-CO-N-R₉, wobei R₉ die folgenden Bedeutungen hat:



- $O-CO-R_8$ (Ester, R_8 siehe oben), insbesondere auch Ester mit dem Substitutionsmuster von Aminosäuren, wie

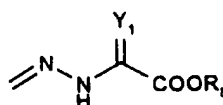
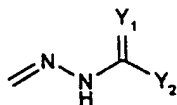


5

- weiters : R_4, R_5 = gemeinsam Hydrazone ($=N-NH-R_{10}$, $=N-N(R_{10}, R_{11})$, Oxime ($=N-O-R_{11}$) wobei R_{10} Wasserstoff, eine niedere (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl und Mesylgruppe ist und R_{11} Wasserstoff, eine niedere (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl- und Mesylgruppe ist.

10

- sowie Substituenten vom Typ:



15

$Y_1, Y_2 = O, S, NH$ oder $N-R_{10}$ (überzählige Valenzen sind jeweils -H)

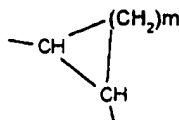
- wobei für den Fall, daß $R_4 \neq H$ darstellt R_5 auch OH bzw. für den Fall daß $R_5 \neq H$ darstellt R_4 auch OH sein kann.

G_1, G_2 : gemeinsam oder verschieden die Bedeutung haben:

20

- $-C(R_{13}, R_{14})-$, wobei R_{13}, R_{14} Wasserstoff, OH, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl-, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe (C_3 bis C_{10} -Spiroring) sein können.
- Weiters G_1 und G_2 gemeinsam

5



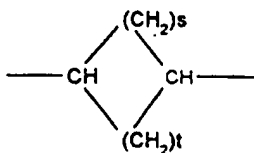
mit $m = 1$ bis 7 darstellt.

G_3 : $-CH_2-$ oder $=CO$ darstellt.

R_6 eine Gruppe $-(G_4)_p - (G_5)_q - G_6$ mit $p, q = 0 - 1$ darstellt, in der

5 G_4 folgende Definitionen erfüllt:

- $-(CH_2)_r-$, $-C(R_{15}, R_{16})-(CH_2)_r-$, mit $r = 1-6$ und $R_{15}, R_{16} =$ Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppe,
- $-O-$, oder $-NR_{15}-$



- mit $s = 1-4$, $t = 0-4$

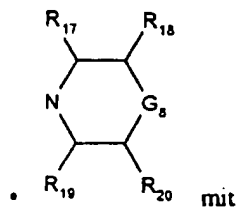
10

- , also ein ortho, meta, oder para disubst. Aromat

- , wobei $G_7 = NR_{15}, O$ oder S darstellt,

G_5 gleich oder verschieden von G_4 sein kann und für den Fall daß $p = 1$ ist zusätzlich $-S-$ darstellt,

G_6 folgende Definitionen erfüllt:



15

- mit

- $R_{17}, R_{18}, R_{19},$ und R_{20} sind einzeln oder gemeinsam, gleich oder unterschiedlich Wasserstoff.

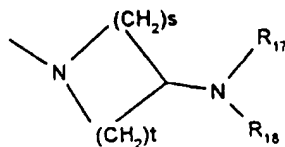
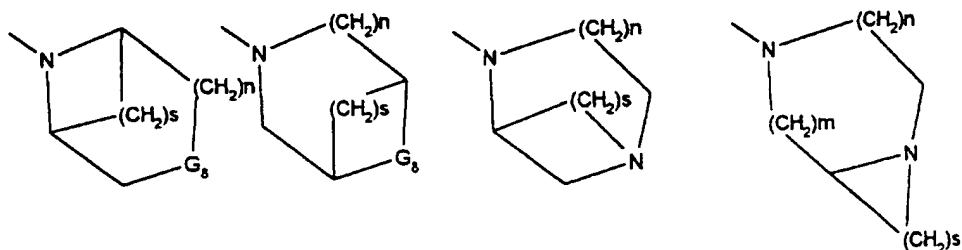
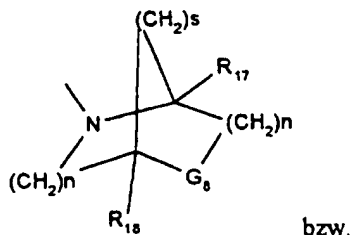
niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppen, wobei R_{17} und R_{18} bzw. R_{19} und R_{20} gemeinsam eine Cycloalkylgruppe (Ringgröße 3-8) bilden können.

- $G_8 = O, S, NH, NR_{21}, -(CH_2)_6-$,

- $R_{21} = CHO, COOR_{17}$, oder ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 , CHO, COOH, COOAlkyl, SO_3H , SH, S-Alkyl -Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest, (mit Heteroaryl insbesondere 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl) oder

- eine Methylgruppe, welche durch 1-3 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 Gruppen gleich oder verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist,

G_8 kann weiters sein:



- $-CHO, COOR_{17}, -CONR_{17}$,

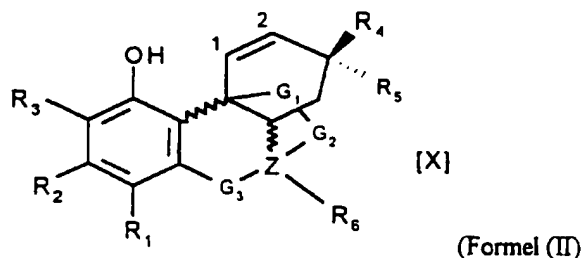
- eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (AR)Alkenyl-, (AR)Alkynyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppe,
- -O-R₁₁, -NR₁₇R₁₈, Phthalimido, -CN, oder -NC.

R₇ ist gleich **R₆** oder stellt -O⁽⁻⁾ (N-Oxid) oder ein freies Elektronenpaar (e-Paar) dar, wobei R₆ und R- auch einen gemeinsamen Ring der Größe 3-8 bilden können, und

- [X] nur dann existiert und ein Ion einer pharmakologisch verwendbare anorganischen und organischen Säure darstellt, wenn R₅ und R₆ vorhanden sind und somit der Stickstoff eine positive Ladung trägt.

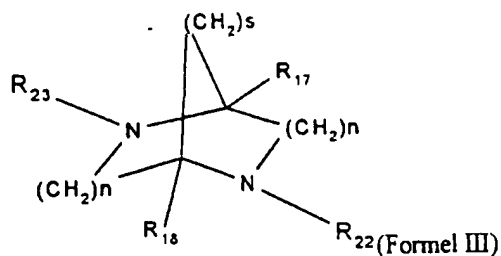
- Z = N, bzw. N⁺ für den Fall, daß R₆ und R₇ gemeinsam vorhanden sind und R- ungleich O⁻ ist.

Einen Sonderfall der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



wobei die Reste die bei Formel (I) beschriebenen Bedeutungen haben. Diese Formel entsteht formal aus Formel (I), indem die Bindung von C₁ zum "Furan" Sauerstoff gebrochen und stattdessen von C₁ direkt an Z gebildet wird.

Weiters umfasst die Erfindung die neue, substituierte überbrückte Basen der allgemeinen Formel (III) und deren Herstellung, insbesondere 2.5-Diazabicyclo[2.2.1]heptane:



wobei R_{22}

- ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 , CHO, COOH, COOAlkyl, SO_3H , SH, S-Alkyl -Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest oder
- eine Methylgruppe, welche durch 2 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 , CHO, COOH, COOAlkyl, SO_3H , SH, S-Alkyl -Gruppen gleich oder verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist,

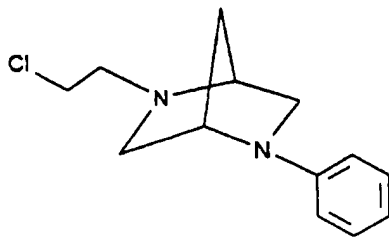
R_{11} , R_{18} , n, s, die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und

$$R_{23} = - (G_5)_q - (G_4)_p - G_9$$

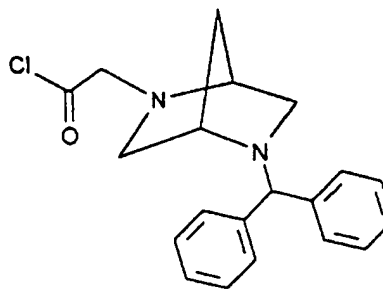
wobei G_4 und G_5 die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und G_9 definiert ist als:

Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, O-Ts, O-Ms, O-Triflat, COOH, COCl, CHO, $-\text{O}-R_{11}$ -, $-\text{NR}_{11}, R_{18}$, Phthalimido, -CN, oder -NC oder andere für nukleophile Substitutionen, Additionsreaktionen, Kondensationsreaktion etc. geeignete Gruppen.

Beispiele für diese Verbindungstypen:



Beispiel a



Beispiel b

Diese Verbindungen der allgemeinen Formel (III) stellen nicht nur pharmazeutisch eine interessante

PCT/AT97/00074

9

Verbindungsklasse dar, sondern finden auch als Substituenten in einer Vielzahl von Grundkörpern Anwendung. Beispiele stellen die Verbindungen 105 bis 109 dar.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände, sowie für die Behandlung des Langdon-Down-Syndroms erfolgreich eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft in gleicher Weise die Verwendung der vorstehend genannten Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzen, sowie für die Behandlung des Langdon-Down-Syndroms.

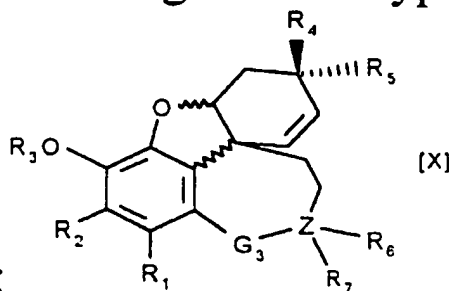
Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß die in der nachstehenden Übersicht genannten Verbindungen. In der Übersicht sind auch die für die Wirksamkeit mit maßgeblichen ACHE-Hemmwerte (IC_{50} , das ist die 50% Hemm-Konzentration) der erfindungsgemäßen Verbindungen angegeben.

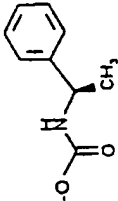
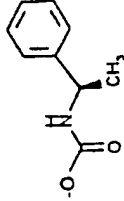
Die Hemmung Acetylcholinesterase wurde nach einer modifizierten Methode von Ellmann (Lit. 44) bestimmt, wobei als Serum Humanserum aus einem pool von 10 Probanden verwendet wurde.

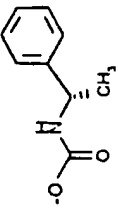
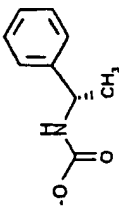
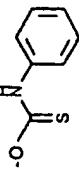
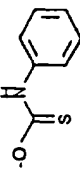

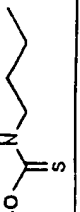
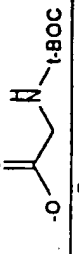
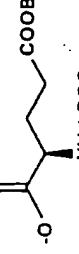
Methode: 520 μ l Lösung der Testsubstanz (es wurden Konzentrationen von 10^{-4} bis 10^{-7} , in Ausnahmefällen bis 10^{-9} Mol/Liter verwendet) in 0.02 M Tris(hydroxymethyl)aminomethan-lösung, mit HCl auf pH = 7.8 gepuffert und 400 μ l m-Nitrophenollösung (Sigma Diagnostics, Art. 420-2) wurden in der Halbmikroküvette bei 37°C mit 40 μ l Cholinesterase - Lösung (Sigma Diagnostics, Art. 420-MC, im Verhältnis 1:15 mit Wasser verdünnt) und 160 μ l Serum inkubiert und über 5 Min. die Änderung der Absorption gegen einen Vergleichsprobe auf einem Beckmann DU-50 Spektralphotometer mit einem Kinetics Programm vermessen. Die Werte wurden in % gegen die Vergleichsprobe angegeben und aus dem Kurvenverlauf 50% Hemmkonzentration (IC_{50}) berechnet.

Übersicht der neuen Verbindungen vom Typ der

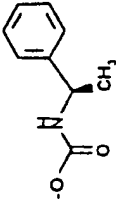
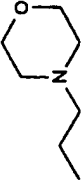
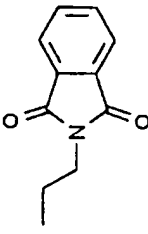
allgemeinen Formel:

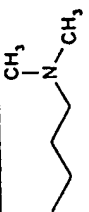
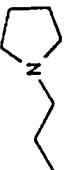

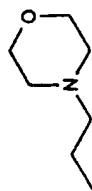


| Subst. Nr. | Chir. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | Z | X | G ₃ | IC ₅₀ in μ Mol |
|------------|-------|----------------|----------------|-----------------|---|---|--------------------|----------------|---|----|-----------------|-------------------------------|
| Gal | (-) | H | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | H | N | Br | CH ₃ | 6 |
| 1 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 10 |
| 2 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | H | OH | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 4 |
| 3 | (-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 5 |
| 4 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | H | - | N | - | CH ₃ | 3 |
| 5 | (-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | H | - | N | - | CH ₃ | >150 |
| 6 | (+) | Br | H | CH ₃ | OH | H | H | - | N | - | CH ₃ | |
| 7 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | H | OH | CHO | - | N | - | CH ₃ | |
| 8 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | -O-CH ₂ -CH(CH ₃)-O- | -O-CH ₂ -CH(CH ₃)-O- | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 9 | (+/-) | H | H | CH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | CHO | - | N | - | CH ₃ | |
| 10 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 11 | (+/-) | H | H | CH ₃ | O-CH ₂ -CH ₂ -OH | H | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 12 | (+/-) | H | H | CH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | CH ₂ Ph | - | N | - | CH ₃ | |
| 13 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | H | - | N | - | CH ₃ | |
| 14 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | =O | =O | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 50 |
| 15 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | =O | =O | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 70 |
| 16 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | | H | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 17 | (-) | H | H | CH ₃ |  | | | | | | | |
| 18 | (+) | H | H | CH ₃ |  | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 85 |


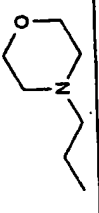
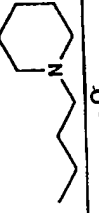
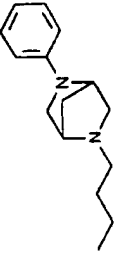
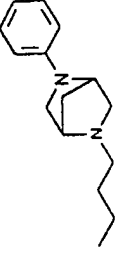
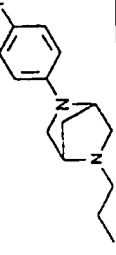
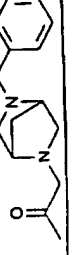
| | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|---|---|-----------------|---|--|-----------------|---|---|---|-----------------|-----|
| 19 | (-) | H | H | CH ₃ |  | H | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 75 |
| 20 | (+) | H | H | CH ₃ |  | H | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 120 |
| 21 | (-) | H | H | CH ₃ |  | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 55 |
| 22 | (-) | H | H | CH ₃ |  | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 35 |
| 23 | (-) | H | H | CH ₃ |  | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 25 |
| 24 | (+) | H | H | CH ₃ |  | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 85 |
| 25 | (-) | H | H | CH ₃ | H |  | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 45 |
| 26 | (-) | H | H | CH ₃ | H |  | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |


| | | | | | | | | | | | | | |
|----|-------|----|---|---|---|---|-----------------|-----------------|---|---|---|-----------------|------|
| 27 | (+) | H | H | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 28 | (-) | H | H | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 29 | (-) | H | H | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | >150 |
| 30 | (+) | H | H | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 120 |
| 31 | (-) | H | H | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | >150 |
| 32 | (-) | H | H | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 100 |
| 33 | (1/-) | Br | H | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |

| 34 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | H | CH ₃ | N | - | CH ₃ |
|----|-------|----|---|---|---------------------|---|---|---|-----------------|
| | | | |  | | | | | |
| 35 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | n-Pentyl | N | - | CH ₃ |
| 36 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | O-TBDMS | H | N | - | CH ₃ |
| 37 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | O-TMS | CH ₃ | N | - | CH ₃ |
| 38 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | O-TBDMS | CH ₃ | N | - | CH ₃ |
| 39 | (+/-) | H | H | CH ₃ | O-TBDMS | CH ₃ | N | - | CH ₃ |
| 40 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | Ethylenglykolketyl | CH ₂ -Ph | N | - | CH ₃ |
| 41 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | = O | Allyl | N | - | CH ₃ |
| 42 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | Allyl | N | - | CH ₃ |
| 43 | (+/-) | H | H | CH ₃ | OH | Allyl | N | - | CH ₃ |
| 44 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | = O | CH ₂ -Ph | N | - | CH ₃ |
| 45 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | CH ₂ -Ph | N | - | CH ₃ |
| 46 | (+/-) | H | H | CH ₃ | OH | CH ₂ -Ph | N | - | CH ₃ |
| 47 | (+/-) | H | H | CH ₃ | = O | CH ₂ -Ph | N | - | CH ₃ |
| 48 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | O-COCH ₃ | CH ₂ -Ph | N | - | CH ₃ |
| 49 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | COCH ₃ | N | - | CH ₃ |
| 50 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | n-Hexyl | N | - | CH ₃ |
| 51 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | Propargyl | N | - | CH ₃ |
| 52 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | CH ₂ COOEt | N | - | CH ₃ |
| 53 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | CH ₂ CN | N | - | CH ₃ |
| 54 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | CH ₂ CONH ₂ | N | - | CH ₃ |
| | | | | | |  | N | - | CH ₃ |
| 55 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH |  | N | - | CH ₃ |

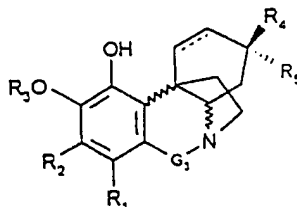
| | | | | | | | | | | | | |
|----|-------|----|---|-----------------|----|---|--|----------------------|---|---|-----------------|-------|
| 56 | (1/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H |  | - | N | - | CH ₃ | |
| 57 | (1/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H |  | - | N | - | CH ₃ | |
| 58 | (1/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H |  | - | N | - | CH ₃ | 0.2 |
| 59 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CO-CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 60 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CO-COOEt | - | N | - | CH ₃ | unlös |
| 61 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CO-(CH ₂) ₂ -COOCH ₃ | - | N | - | CH ₃ | unlös |
| 62 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | COOCH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 63 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | 1-BOC | - | N | - | CH ₃ | |
| 64 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CO-C ₁₂ H ₂₅ | - | N | - | CH ₃ | |
| 65 | (1/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | Ethyl | - | N | - | CH ₃ | >150 |
| 66 | (1/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CO-(CH ₂) ₂ -COOH | - | N | - | CH ₃ | |
| 67 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CO-COOH | - | N | - | CH ₃ | |
| 68 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₂ -CH ₂ -OH | - | N | - | CH ₃ | |
| 69 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₂ -CH ₂ -OH | - | N | - | CH ₃ | |
| 70 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ | - | N | - | CH ₃ | |
| 71 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₂ -COOH | - | N | - | CH ₃ | |
| 72 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CO-C ₁₂ H ₂₅ | - | N | - | CH ₃ | |
| 73 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₂ CN | - | N | - | CH ₃ | |
| 74 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H |  | - | N | - | CH ₃ | |
| 75 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | = N-OTs | N | - | CH ₃ | unlös |
| 76 | (+) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | = N-OH | N | - | CH ₃ | unlös |
| 77 | (-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | = N-OH | N | - | CH ₃ | unlös |
| 78 | (+) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | = N-OCH ₃ | N | - | CH ₃ | >150 |
| 79 | (-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | = N-OCH ₃ | N | - | CH ₃ | |
| 80 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | = NH | N | - | CH ₃ | |

| 81 | (-) | H | H | CH ₃ | = N-NH-CH_3 $\text{= N-N(CH}_3)_2$ $\text{= N- HN-(CH}_3)_2\text{-OH}$ = N-NH-CHO = N-NH-tBOC = N-NH-pTs | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | >150 |
|----|-------|---|---|-----------------|---|-----------------|-----------------|----|----|-----------------|--------|
| 82 | (+/-) | H | H | CH ₃ | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | unlös. |
| 83 | (+/-) | H | H | CH ₃ | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | >150 |
| 84 | (+/-) | H | H | CH ₃ | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | >150 |
| 85 | (+/-) | H | H | CH ₃ | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | >150 |
| 86 | (+/-) | H | H | CH ₃ | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | unlös. |
| 87 | (+/-) | H | H | CH ₃ | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | unlös. |
| 88 | (+/-) | H | H | CH ₃ | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | >150 |
| 89 | (+/-) | H | H | CH ₃ | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | >150 |
| 90 | (+/-) | H | H | CH ₃ | = N-NH_2 | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | 40 |
| 91 | (-) | H | H | CH ₃ | OH | | CH ₃ | N' | Br | CH ₃ | 8 |
| 92 | (-) | H | H | CH ₃ | OH | | CH ₃ | N' | Cl | CH ₃ | 2 |
| 93 | (-) | H | H | CH ₃ | OH | | CH ₃ | N' | Cl | CH ₃ | 5 |
| 94 | (-) | H | H | CH ₃ | OH | | CH ₃ | N' | Br | CH ₃ | 4 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-------|----|---|-----------------|----|---|---|-----------------|----|------|-----------------|-------|
| 95 | (-) | H | H | CH ₃ | OH | H |  | CH ₃ | N' | Cl' | CH ₃ | 6 |
| 96 | (+) | H | H | CH ₃ | OH | H |  | CH ₃ | N' | Cl' | CH ₃ | |
| 97 | (+) | H | H | CH ₃ | OH | H |  | CH ₃ | N' | Cl' | CH ₃ | |
| 98 | (-) | H | H | CH ₃ | OH | H | -O- | CH ₃ | N' | - | CH ₃ | unlös |
| 99 | (-) | H | H | CH ₃ | OH | H | Propargyl CH ₂ -CONH ₂ | CH ₃ | N' | Br' | CH ₃ | |
| 100 | (-) | H | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | CH ₃ | N' | Hal' | CH ₃ | |
| 101 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | =O | CH ₃ | N | - | C=O | |
| 102 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | O-TBDMS | CH ₃ | N | - | C=O | |
| 103 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₃ | CH ₃ | N | - | CH ₃ | |
| 104 | (-) | H | H | H | OH | H | CH ₃ | CH ₃ | N | - | CH ₃ | |
| 105 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H |  | CH ₃ | N | - | CH ₃ | |
| 106 | (+/-) | H | H | CH ₃ | OH | H |  | CH ₃ | N | - | CH ₃ | |
| 107 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H |  | CH ₃ | N | - | CH ₃ | |
| 108 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H |  | CH ₃ | N | - | CH ₃ | |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-------|-----------------|----|-----------------|--|---|---|---|---|---|-----------------|-------|
| 109 | (+/-) | Br | II | CH ₃ | OH | H |  | - | N | - | CH ₂ | |
| 110 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | -O-CH ₂ CH ₂ -O- | | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 111 | (+) | Br | II | CH ₃ | | H | CH ₃ | - | N | - | CH ₂ | > 150 |
| 112 | (+/-) | H | H | CH ₃ | | H | H | - | N | - | CH ₂ | 7 |
| 117 | (-) | NO ₂ | H | CH ₃ | | H | CH ₃ | - | N | - | CH ₃ | |
| 118 | (-) | NI ₃ | II | CH ₃ | | H | CH ₃ | - | N | - | CH ₂ | |

Sonderfall der allgemeinen Formel (I) ist die allgemeine Formel (II):



Formel (II)

| Pat II Nr. | Chiral | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | G ₃ | DB* | IC ₅₀ |
|---------------|--------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|------|------------------|
| 113 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | = O | | CH ₂ | ja | 5 |
| 114 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₂ | ja | |
| 115 | (+/-) | H | H | CH ₃ | OH | H | CH ₂ | ja | >150 |
| 116 | (+/-) | Br | H | CH ₃ | OH | H | CH ₂ | nein | 50 |

* DB = Doppelbindung

Anm.: "Chiral." weist in der gesamten Tabelle auf die Chiralität des jeweiligen Eduktes hin. Drehwerte der Produkte sind im experimentellen Teil erfaßt.

Die erfindungsgemäß in Arzneimitteln enthaltenen Verbindungen können in jeder geeigneten chemischen, z.B. als Säureadditionssalz, oder physikalischen Form verabreicht werden. Beispielsweise können sie als das Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat oder Methiodid verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können Patienten oral oder durch subkutane oder intravenöse Injektion oder intracerebroventrikulär mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

Es kann notwendig sein, mit niedrigeren Dosen zu beginnen, als sie letztlich wirksam sind.

Typische Dosierungsraten bei Verabreichung von Arzneimitteln enthaltend die erfindungsgemäß vorgeschlagenen Wirkstoffe hängen von der Natur der verwendeten Verbindung und vom Zustand des Patienten ab. So liegen typische Dosierungsraten im Bereich von 0,01 bis 1,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter, physischem Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können in den folgenden spezifischen Formulierungen vorliegen:

Tabletten oder Kapseln enthaltend 0,5 bis 50 mg

parenterale Lösung enthaltend 0,1 bis 30 mg/ml

flüssige Formulierung zur oralen Verabreichung in einer Konzentration von 0,1 bis 15 mg/ml.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch ein transdermales System sein, in welchem 0,1 bis 10 mg/Tag freigesetzt werden.

Ein transdermales Dosiersystem besteht aus einer Vorratsschicht, welche 0,1-30 mg der Wirksubstanz als freie Base oder Salz allenfalls zusammen mit einem Penetrationsbeschleuniger, z.B. Dimethylsulfoxid oder einer Carbonsäure, z.B. Octansäure, und einem hautneutralen Polyacrylat, z.B.

Hexylacrylat/Vinylacetat/Acrylsäure Copolymer samt Weichmacher, z.B. Isopropylmyristat enthält. Als Abdeckung dient eine wirkstoffundurchlässige Außenschicht, z.B. ein metallbeschichtetes, siliconisiertes Polyethylenpflaster mit einer Dicke von beispielsweise 0,35 mm. Zur Erzeugung einer klebenden Schicht dient z.B. ein Dimethylamino-methylacrylat/Methylacrylat Copolymer in einem organischen Lösungsmittel.

Nachstehend werden Beispiele für Verfahren, nach welchen erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden können, angegeben:

Experimenteller Teil

Allgemeine Hinweise:

20

- Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck, Art.Nr. 5554)
- Verwendete Abkürzungen:
 - NH₄OH konzentrierter wäßriger Ammoniak
 - PE Petroläther (40 - 60°C)
- 25 • p-Ts = p-Tos = p-Toluolsulfonyl-
- CE = Capillarelektrophorese
- Drehwerte sind generell in der Konzentration von c = 0.1 aufgenommen.
- Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Heitzischmikroskopes nach Kofler bestimmt, die Werte sind unkorrigiert.
- 30 • Der Glasautoklav stammt von der Fa. Büchi (TinyClave, MiniClave).
- Der Wassergehalt der Lösungsmittel wurde, falls angegeben, nach Karl Fischer bestimmt.
- Die Mikroelementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für

Physikalische Chemie der Universität Wien unter der Leitung von Herrn Mag. J. Theiner angefertigt.

NMR-Spektren wurden auf einem Bruker 200 FS FT-NMR-Spektrometer aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 oder DMSO-d_6 verwendet

^1H -NMR: Meßfrequenz 200.13 MHz, interner Standard: CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm) oder DMSO-d_6 ($\delta = 2.50$ ppm)

^{13}C -NMR: Meßfrequenz 50.32 MHz, interner Standard: CDCl_3 ($\delta = 77.0$ ppm) oder DMSO-d_6 ($\delta = 39.5$ ppm)

Die Aufspaltungen in der NMR-Spektroskopie werden wie folgt bezeichnet:

s = Singulett d = Duplett t = Triplett

q = Quartett m = Multipllett

Die Multiplizitäten der ^{13}C -Spektren wurden wo notwendig durch DEPT-Experimente ermittelt, die Zuordnungen der ^1H -Spektren gegebenenfalls durch COSY-Experimente.

Mit * sind nicht gesicherte Zuordnungen gekennzeichnet.

• Experimenteller Teil:

(+/-) 8-Bromgalanthamin (1), (+/-) 8-Brom-epigalanthamin (2)

Zu einer Suspension von 4,0 g (10,5 mmol) Brom-N-formylarwedon in 60 ml Toluol wird 24 ml (36 mmol) 1M DIBAL-H-Lösung in Toluol bei 0 °C zugefroßt. Die Reaktion wird 1 Std. bei RT gerührt, das restliche Reduktionsmittel mit H_2O zersetzt und anschließend 20 ml cc NH_4OH zugegeben. Nach 20 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Material abfiltriert, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 50 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie getrennt. Ausbeute: 0,9 g (23,3 %) 1 und 0,8 g (20,7 %) 2

Daten von Bromgalanthamin (1):

• Molgewicht: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3$: 365.23

• IR(KBr): 689.03m; 778.57m; 839.37m; 989.86m; 1050.66s; 1212.43s; 1279.87s; 1434.08s; 14.72s; 1613.99s; 2667.39m; 3370-3778br.

• ^1H -NMR (CDCl_3): 6.9 (s, 1 H); 6.06 (m, 2 H); 4.60 (d, 1 H); 4.15, (t, 1 H); 3.92 (d, 1 H); 3.82 (s, 3 H); 3.24 (m, 1 H); 2.98 (dt, 1 H); 2.68 (dd, 1 H); 2.42 (s, 3 H); 2.05 (m, 2 H); 1.60 (dt, 1 H).

• ^{13}C -NMR (CDCl_3): 145.32 s; 144.00 s; 133.96 s; 127.95 d; 127.68 s; 126.51 d; 115.61 d; 114.22 s; 88.56 d; 61.58 d; 58.56 t; 55.95 q; 53.26 t; 48.56 s; 42.06 q; 33.47 t; 29, 69 t.

Daten von Epibromgalanthamin (2):

• Molgewicht: $C_{17}H_{19}BrNO_3$: 365,23

5 • IR(KBr): 667,95w; 752m; 836,68m; 1040,31s; 1208,39s; 12,82m; 1435,25m; 1485,72m; 1512,94w;
1558,27w; 1615,19m; 1667,14w; 2943,24w; 3360-3575br.

• 1H -NMR ($CDCl_3$): 6,85 (s, 1 H); 5,96 (AB, 2H); 4,69 (m, 2 H); 4,28 (d, 1 H); 3,90 (d, 1 H); 3,83 (s,
1H); 3,25 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 2,85 (dt, 1 H); 2,36 (s 3 H); 2,15 (td, 1 H), 1,69 (m, 2 H).

10 • ^{13}C -NMR ($CDCl_3 + DMSO-d_6$): 145,84 s; 143,49 s; 133,89 s; 133,14 d; 126,12 s; 124,35 d; 115,04 s;
113,01 s; 88,26 d; 61,10 d; 57,44 t; 55,58 q; 52,84 t; 47,86 s; 41,20 q; 33,35 t; 31,43 t.

15 (+/-) Bromgalanthamin(1)

Methode-1:

Zu einer Lösung von 2,0 g (5,6 mmol) (4) in 20 ml H_2O werden 5 ml 89%iger $HCOOH$, 5 ml 37%iger
20 CH_2O gegeben und unter Rückfluß gekocht. Nach 15-minütigem Kochen wird die Reaktionsmischung mit
 H_2O verdünnt, der pH-Wert mit 25%iger NH_4OH auf 9 gestellt und mit 3x20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die
vereinigten org. Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das LM. in Vakuum eingedampft.
Chromatographische Reinigung des Rückstandes (150 g SiO_2 Kieselgel $CHCl_3$:MeOH=97:-95:5) ergibt
farblosen Schaum. Ausbeute: 2,0 g (96,4 %)

25

Methode-2:

Zu einer Suspension von 10 g (26,4 mmol) Brom-N-formylarwedine in 200 ml THF wird 100 ml (100
mmol) 1 M Lösung von L-Selectrid bei 0 °C in 30 min zugetropft. Nach 60-minütigem Rühren bei 0 °C
30 wird der Reagenz mit H_2O zersetzt und die Reaktionsmischung mit 100 ml 25 %iger NH_4OH -Lösung
versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das LM. i. Vak. auf die Hälfte konzentriert, in einen
Schütteltrichter überführt, mit 100 ml 25 %iger NH_4OH versetzt und mit 3x200 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die
vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das LM. in Vakuum eingedampft. Zum
Rückstand werden 50 ml H_2O , 30 ml 98 %ige $HCOOH$, 30 ml 37%ige CH_2O -Lösung gegeben und die
35 Reaktionsmischung unter Rückfluß gekocht. Nach 15-minütigem Kochen wird die Reaktion mit NH_4OH
neutralisiert und mit 3x200 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4
getrocknet, filtriert und das LM. in Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes

(600 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH=9:1-8:2) ergibt farblosen Schaum. Ausbeute: 6.4 g (66.2 %)

Methode zur Herstellung von: rac., (-) oder (+)-Bromgalanthamin (1, 3, 111):

Methode A:

Zu einer Lösung von 4.00 g (10.8 mmol) Nivalin in 40 ml 30 %iger Ameisensäure werden 40 ml 30 %ige Wasserstoffperoxidlösung zugegeben und das Reaktionsgemisch rasch auf 100°C erhitzt. Nach 20 min. wird das Reaktionsgemisch rasch auf Raumtemp. abgekühlt, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft, wodurch 2.55 g (64 % d. Th.) farblose Kristalle mit einem Schmp. 76 - 77°C und einem Drehwert von $\alpha_D^{20}[\text{CHCl}_3] = -93^\circ$ an 3 erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

Methode B:

Eine Lösung von 1.0 g (2.84 mmol) rac. N-Demethylbromgalanthamin (4) in 1 ml 37 %igem Formalin, 2 ml Ameisensäure und 5 ml Wasser wird 3 Stdn. bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und 20 Stdn. bei 4°C kristallisieren gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und bei 50°C/20 mm getrocknet, wodurch 0.85 g (82 % d. Th) farblose Kristalle vom Schmp. 76 - 77°C an 1 erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

Methode C:

siehe allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion mit L-Selectride

NMR- Daten von (1, 3, 111)

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

1.60 (ddd, 1H, H-9, $J_{(9,9')} = 14.2$ Hz); 1.90 - 2.15 (m, 2H, H-9'/5, $J_{(3,3')} = 15.1$ Hz); 2.20 (b. 1H tauscht D₂O, OH); 2.45 (s, 3H, NCH₃); 2.65 (ddd, 1H, H-5', $J_{(2,3')} = 15.1$ Hz); 2.95 (ddd, 1H, H-10, $J_{(10,10')} = 15.6$ Hz); 3.25 (ddd, 1H, H-10', $J_{(10,10')} = 15.6$ Hz); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.95 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 4.15 (dd, 1H, H-6); 4.30 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 4.60 (b. 1H, H-4a); 5.95 - 6.10 (m, 2H, H-7/8); 6.90 (s, 1H.

H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 29.7 (t, C-5); 33.5 (t, C-9); 42.1 (q, NCH₃); 48.6 (s, C-8a); 53.3 (t, C-10); 55.9 (q, OCH₃); 58.7 (t, C-12); 61.6 (d, C-6); 88.6 (d, C-4a); 114.2 (s, C-1); 115.6 (d, C-8); 126.5 (t, C-2); 127.6 (s, C-12a); 127.9 (t, C-7); 134.0 (s, C-12b); 144.0 (s, C-3a); 145.3 (s, C-3)

N-Demethylbromgalanthamin (4):**Methode A**

50.0 g (132 mmol) N-Formylbromnarwedine werden in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und bei -25 bis -20 °C mit 430 ml (430 mmol) einer 1 N Lösung von L-Selectrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 3 Stdn. wird mit Ethanol-Tetrahydrofuran (1:1) hydrolysiert, die Reaktionsmischung auf ca. 200 ml eingeeengt, mit 400 ml Ethanol versetzt und abermals auf 200 ml eingeeengt, um Borsäureester abzutrennen. Der Rückstand wird in 500 ml Ethanol aufgenommen, mit 62 %iger wäßriger Bromwasserstoffsäure versetzt, bis pH 1 erreicht ist und 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit etwas Ethanol nachgewaschen. Nach dem Trocknen des Niederschlages wird er in 500 ml Wasser gelöst. Die wäßrige Phase wird langsam unter Kühlung und gutem Rühren mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht, sodaß das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird im Kühlschrank kristallisieren gelassen und dann abgesaugt. Durch Extraktion des Filtrates mit Essigsäureethylester wird eine zweite Fraktion an Produkt gewonnen, wodurch insgesamt 33.5 g (72 % d. Th.) farblose Kristalle an 4 erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 95:5

Methode B:

siehe allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion mit L-Selectride

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.65 - 1.85 (m, 2H, H-9/9'), 1.98 (ddd, 1H, H-5); 2.25 (b, 2H tauschen D₂O, NH/OH); 2.62 (ddd, 1H, H-5'); 3.05 - 3.35 (m, 2H, H-10/10'); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (d, 1H, H-12, J_(12,12') = 14.7 Hz); 4.10 (dd, 1H, H-6); 4.48 (d, 1H, H-12', J_(12,12') = 14.7 Hz); 4.56 (b, 1H, H-4a); 5.90 - 6.05 (m, 2H, H-7/8); 6.85 (s, 1H, H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 29.7 (t, C-5); 39.8 (t, C-9); 46.6 (t, C-10); 49.3 (s, C-8a); 52.7 (t, C-12); 56.0 (q, OCH₃); 61.7 (d, C-6); 88.4 (d, C-4a); 113.0 (s, C-1); 115.5

(d, C-8); 126.8 (d, C-2); 127.9 (d, C-7); 131.6 (s, C-12a); 134.1 (s, C-12b); 144.0 (s, C-3a); 145.8 (s, C-3)

(+/-) N-Demethyl-bromgalanthamin (4), (+/-) N-Demethyl-epibrom-galanthamin (7)

5

Zu einer Suspension von 1,0 g (2,6 mmol) Brom-N-formylarwedon in 5 ml THF wird 3,0 g (11,8 mmol) $\text{LiAlH}(\text{tBuO})_3$ in 15 ml THF 0 °C in 30 min zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 0 °C wird die Reaktionsmischung unter Rückfluß gekocht. Nach 22-stündigem Kochen wird der mit dem Reagenz gebildete Komplex mit H_2O zersetzt und die Reaktionsmischung mit 10 ml 25 %iger NH_4OH -Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das LM. i. Vak. auf die Hälfte konzentriert, in einen Schütteltrichter überführt, mit 10 ml 25 %iger NH_4OH -Lösung versetzt und mit 3x20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das LM. in Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (60 g SiO_2 Kieselgel CHCl_3 :MeOH=95:5-9:1-8:2) ergibt zwei Produkte: 300,0 mg (32,2 %) N-Demethyl-bromgalanthamin (4) als farblosen Schaum und 270 mg (29,0 %) N-Demethyl-epibrom-galanthamin (7) als farblosen Schaum.

15

Daten von N-Demethyl-epibrom-galanthamin (7)

- Molgewicht: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$: 352,21

20

- IR(KBr): 781,60w; 834,28w; 976,63w; 1050,28m; 1179,73m; 1211,87m; 1280,07m; 1435,24m; 1486,10m; 1616,37m; 2923,54w; 3700-2900mbr.

- ^1H -NMR (CDCl_3): 6,86 (s, 1H); 5,92 (AB, 2H); 4,56 (m, 2H); 4,50 und 3,82 (AB, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,28, (m, 2H); 2,52, (m, 1H); 2,20-1,70 (m, 3H).

25

- ^{13}C -NMR (CDCl_3): 146,73s; 143,91s; 134,10s; 132,17s; 132,17d; 131,48d; 126,34d; 115,34d; 112,44s; 88,51d; 62,81d; 56,10q; 52,34t; 49,25s; 46,82t; 40,52t; 32,07t.

30

(-)-N-Demethylbromgalanthamin (5) und (+)-N-Demethylbromgalanthamin (6):

(-)-N-Demethylbromgalanthamin (5)

35

Zu einer Lösung von 10,0 g (28,4 mmol) rac. N-Demethylbromgalanthamin (4) in 30 ml Methanol wird eine Lösung von 4,4 g (11,4 mmol) (-)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure in 5 ml Methanol getropft und anschließend mit 1 ml Methanol nachgewaschen. Die Lösung wird mit einem Impfkristall versetzt (ohne Impfkristall kann die Kristallbildung mehrere Wochen dauern) und zwei Tage bei 4 °C stehengelassen. Dann wird mit einem

Glasstab gut durchgerieben und weitere zwei bis fünf Tage bei 4 °C stehen gelassen, wobei immer wieder mit einem Glasstab gut durchgerieben wird. Anschließend wird das ausgefallene Salz abgesaugt, dreimal mit eiskaltem Methanol nachgewaschen und in 100 ml Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄, Aktivkohle), filtriert und eingedampft, wodurch 1.90 g (38 % d. Th) farblose Kristalle mit einem Drehwert von $\alpha_D^{20}[\text{CHCl}_3] = -104^\circ$ (ee nach CE > 99.9 %) an 5 erhalten werden. Die methanolische Mutterlauge wird eingedampft, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und wie das reine Salz oben behandelt, wodurch 7.13 g (88 % d. Th.) Rohprodukt rückgewonnen werden können, die zur Gewinnung von 6 verwendet werden.

(+)-N-Demethylbromgalanthamin (6)

Zu einer Lösung von 7.13 g (20.2 mmol) aus der 5-Gewinnung rückgewonnenes N-Demethylbromgalanthamin (dieses leicht angereicherte Produkt bildet schneller Kristalle als rac. (4) in 10 ml Methanol wird eine Lösung von 3.12 g (8.1 mmol) (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure in 4 ml Methanol getropft, wobei mit 1 ml Methanol nachgewaschen wird. Die Lösung wird mit einem Impfkristall versetzt (ohne Impfkristall kann die Kristallbildung mehrere Wochen dauern) und wie bei der Gewinnung von 5 behandelt, wodurch 2.02 g (57 % d. Th.) farblose Kristalle mit einem Drehwert von $\alpha_D^{20}[\text{CHCl}_3] = +102^\circ$ (ee nach CE: > 99.9 %) an 6 erhalten werden.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3 \cdot 1.05 \text{ C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_8 \cdot 1.01 \text{ H}_2\text{O}$ (JOS 1500) 776.11 g/mol

ber.: C 57.26 H 5.05 N 1.80

gef.: C 57.28 H 5.12 N 1.82

(+/-) Brom-N-formyl-narwed-in-propylenglycolketal. (8)

100 g Brom-N-formylnarwed-in, 100 g Propylenglycol und 0.5 g H₂SO₄ wurden in 800 ml Toluol (bei RT 2-phasig) unter heftigem mech. Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt (ab ca. 90 °C homogen) und 14 Stunden unter Wasserabscheidung gekocht. Nach dem Abkühlen wurden die Phasen getrennt (wobei die Toluolphase die obere Phase ist), die Propylenglycolphase 2 mal mit 100 ml Toluol extrahiert, die vereinten Toluolphasen mit 2 x 200 ml ges. NaHCO₃ Lösung geschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft: Ausbeute: 115.3 g gelblicher Schaum (8) (100 % d. Th. roh), der über Nacht kristallisierte.

Säulenchromatographie von 1.0 g (60 g Kieselgel 60, CHCl₃/1-2% MeOH) ergab: 0.80 g farbloser Schaum, der aus EtOAc kristallisierte. Schmp.: 170-171 °C

Molgew.: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$: 436.28

¹H-NMR (CDCl₃): 8.12 (d, H), 6.88 (s, H), 5.96-6.17 (m, H), 5.75 (dd, H), 5.68 (d, H/2), 5.10 (d, H/2), 4.53 (b, H), 4.48 (d, H/2), 4.31 (d, H/2), 3.12-4.38 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 2.56-2.80 (m, H), 2.05-2.35 (dd, H), 1.83 - 2.05 (m, 2H), 1.22-1.47 (m, 3H).

5 ¹³C-NMR (CDCl₃): 162.48, 161.72, 147.17, 144.89, 144.64, 132.16, 129.04, 128.51, 128.57, 127.82, 127.70, 127.61, 115.70, 115.48, 127.09, 126.77, 126.5, 113.20, 111.66, 102.38, 102.22, 87.25, 87.07, 73.38, 72.46, 71.67, 71.41, 71.23, 70.55, 70.28, 55.92, 51.52, 46.18, 48.43, 40.77, 39.29, 36.07, 35.97, 34.58, 33.68, 33.44, 33.13, 18.68, 17.59, 17.45.

10 Anmerkung NMR, Diastereomere: Aufgrund des zusätzlich eingeführten chiralen Zentrums mittels der (+/-) Propylengruppe kommt es zur Bildung von Diastereomeren, die eine zusätzliche Signalaufspaltung zu jener, von der Formylgruppe verursachten, bewirken.

15 (+/-) Narwedim-propylenglycolketal (9)

37.5 g LiAlH₄ wurden unter Argon in einen vorgetrockneten 4-l Mehrhalskolben gefüllt und 800 ml THF aus einem Tropftrichter zulaufen gelassen, wobei unter heftigem Schäumen die Temp. auf ca. 45°C anstieg (hängt vom Wassergehalt des THF und des Reaktionskolbens ab). Nun wurde eine Suspension aus 114 g (8) (roh) in 400 ml THF über 15 min. zugetropft, wobei die Temperatur auf Rückflußtemp. (ca. 65-68°C) anstieg. Nun wurde unter mechanischem Rühren 10 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt, abgekühlt und tropfenweise unter Kühlen 100 ml Wasser in 100 ml THF zugegeben.

25 Entnahme von 10 ml, Alkalischemachen mit NH₄OH und Extraktion mit EtOAc (3x 20 ml) ergab nach Eindampfen öliges Produkt (9). Säulenchromatographie (5 g Kieselgel 60, CHCl₃/3-5% MeOH) von 0.17 g ergab: 0.1 g farblosen Schaum. Aufarbeitung des Restes: analog, jedoch ohne Säulenchromatographie. Ausbeute: 87.5 % d.Th.)

Molgew.: (C₂₀H₂₅NO₄): 343.42

30 ¹H-NMR (CDCl₃): 6.60 (dd, 2H), 6.16 (dt, H), 5.68 (dd, H), 4.55 (m, H), 4.38-4.00 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68-2.95 (m, 4H), 2.78-2.60 (m, H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.02 (m, 2H), 1.62 (bd, H) 1.28 (t, 3H).

35 ¹³C-NMR (CDCl₃): 146.59, 143.92, 132.04, 131.90, 129.57, 129.16, 128.86, 128.76, 128.39, 127.44, 126.92, 126.12, 126.02, 121.16, 111.05, 110.90, 110.77, 102.87, 102.73, 87.23, 73.15, 72.24, 71.43, 71.12, 70.44, 70.17, 60.28, 55.59, 55.53, 55.45, 53.83, 47.87, 47.80, 47.75, 41.80, 41.70, 34.84, 33.95, 33.66, 33.37, 18.66, 17.62, 17.43.

Anmerkung NMR, Diastereomere: Aufgrund des zusätzlich eingeführten chiralen Zentrums mittels der

(+/-) Propylengruppe kommt es zur Bildung von Diastereomeren, die eine zusätzliche Signalaufspaltung zu jener, von der Formylgruppe verursachten, bewirken.

5 N-Formylbromnarwedineethylenglyketal (10):

10.0 g (26.5 mmol) N-Formylbromnarwedine werden in 20 g Ethylenglykol und 200 ml Toluol mit 0.1 ml konzentrierter Schwefelsäure am Wasserabscheider auf Rückfluß erhitzt. Nach 24 Stdn. wird die Toluol-Phase abdekantiert und die Ethylenglykol-Phase einmal mit Toluol ausgekocht. Die vereinigten Toluol-Phasen werden zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und eingedampft, wodurch quantitativ farblose Kristalle vom Schmp. 192 - 193 °C an 10 erhalten werden.
DC: EtOAc : MeOH = 99:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.75 - 2.10 (m, 2H, H-9/9'); 2.15 (dd, 1H, H-5, J_(5,5') = 16.5 Hz); 2.65 (dd, 1H, H-5', J_(5,5') = 16.5 Hz); 3.60 (ddd, 1H, H-10); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.90 - 4.10 (m, 5H, H-10', O-CH₂-CH₂-O); 4.30 (d, 1H, H-12_{Konformeres A}, J_(12,12') = 17.8 Hz); 4.50 (d, 1H, H-12_{Konformeres B}); 4.55 (b, 1H, H-4a); 5.10 (d, 1H, H-12'_{Konformeres A}, J_(12,12') = 17.8 Hz); 5.65 (d, 1H, H-12'_{Konformeres B}); 5.70 (d, 1H, H-8); 6.10 (t, 1H, H-7); 6.85 (s, 1H, H-2); 8.10, 8.15 (2* s, 1H, CHO_{Konformeres A/B})

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 32.9 (t, C-5); 36.0 (t, C-9); 39.3, 40.7 (2* t, C-10_{Konformeres A/B}); 48.4 (s, C-8a); 46.1, 51.4 (2* t, C-12_{Konformeres A/B}); 55.9 (q, OCH₃); 64.2, 65.1 (2* t, O-CH₂-CH₂-O); 86.9, 87.1 (2* s, C-4a_{Konformeres A/B}); 102.0 (s, C-6); 111.6 (d, C-2); 115.4, 115.7 (2* d, C-8_{Konformeres A/B}); 126.4 (s, C-12a); 126.7 (s, C-1); 127.5, 127.7 (2* t, C-7_{Konformeres A/B}); 132.0, 132.1 (2* s, C-12b_{Konformeres A/B}); 144.6, 144.8 (2* s, C-3a_{Konformeres A/B}); 147.1 (s, C-3); 161.6, 162.4 (2* s, CHO_{Konformeres A/B})

30 Narwedineethylenglyketal (11):

Methode A:

Zu einer Suspension von 2.0 g (4.74 mmol) 10 in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 20 ml einer 0.9 Molaren Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Diethylether zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. aufwärmen gelassen und schließlich auf Rückfluß erhitzt (Siedetemp. 52 °C). Nach 50 Stdn. wird nach Abkühlen mit 3 ml eines 2:1-Gemisches aus Tetrahydrofuran und Wasser hydrolysiert. Dann werden 50 ml Wasser und 50 ml konzentrierter wäßriger Ammoniak zugegeben und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Durch Reinigung über MPLC mit EtOAc : MeOH = 8:2 werden 820 mg (52.5 % d. Th.) farblose Kristalle

vom Schmp. 109 - 110°C an 11 erhalten.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

5 **Methode B:**

1.0 g (3.5 mmol) (-)-Narwedine werden in 2.0 g Ethylenglykol und 20 ml Toluol mit 0.05 ml konzentrierter Schwefelsäure am Wasserabscheider auf Rückfluß erhitzt. Nach 24 Std. wird die Toluol-Phase abdekantiert und die Ethylenglykol-Phase einmal mit Toluol ausgekocht. Die vereinigten Toluol-Phasen werden zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und eingedampft, wodurch quantitativ
10 farblose Kristalle an 11 erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.65 (ddd, 1H, H-9, $J_{(9,9')} = 13.4$ Hz); 2.10 (ddd, 1H, H-9', $J_{(9,9')} = 13.4$ Hz); 2.15 (dd, 1H, H-5, $J_{(5,5')} = 14.2$ Hz); 2.40 (s, 3H, NCH_3); 2.65 (dd, 1H, H-5', $J_{(5,5')} = 14.2$ Hz); 3.05 (ddd, 1H, H-10); 3.20 (ddd, 1H, H-10'); 3.60 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 3.90 - 4.05 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.10 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 4.55 (dd, 1H, H-4a); 5.65 (d, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.15 (d, 1H, H-7, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.55, 6.60 (AB, 2H, H-1/2)

20 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 33.2 (t, C-5); 33.8 (t, C-9); 41.7 (q, N-CH_3); 47.8 (t, C-10); 53.8 (s, C-8a); 55.5 (q, OCH_3); 60.2 (t, C-12); 64.0, 65.0 (2* t, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 87.1 (d, C-4a); 102.5 (s, C-6); 110.9 (d, C-8); 121.1 (d, C-2); 125.9 (d, C-7); 128.7 (s, C-12a); 128.9 (s, C-12b); 131.8 (d, C-1); 143.8 (s, C-3a); 146.5 (s, C-3)

30 **(+/-) Galanthamin-2-hydroxyethylether (12)**

1.0 g Edukt (10) wurden in 25 ml THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, 9 ml LiAlH_4 /THF (1M) über 5 Minuten zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Nun wurde 48 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt, abgekühlt, 25 ml NH_4OH (25%) tropfenweise zugegeben und 4 mal mit 20 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: Ausbeute: 0.76 g gelbliches Öl (12)
35 (92.9 % d.Th.). Säulenchromatographie (40 g Kieselgel 60, CHCl_3 / 2-7% MeOH) ergab: 0.62 g farblosen Schaum.

Molgew. ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4$): 330.40

N-Demethylbromnarwedineethylenglycolketal (13)

9.0 g (21.3 mmol) N-Formylbromnarwedineethylenglycolketal (10) werden in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, bei -15 bis maximal -10°C mit 28.4 ml (25.6 mmol) einer 0.9 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether versetzt und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 20 min. werden weitere 10 ml einer 0.9 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether zugetropft und weitere 20 min bei -15 bis -10°C gerührt. Anschließend wird mit 15 ml Tetrahydrofuran : Wasser 2:1 hydrolysiert, die Lösung einrotiert und der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft, wodurch 6.53 g (78 % d. Th.) farblose Kristalle an 13 erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 95:5

EtOAc : MeOH = 9:1

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.70 - 1.85 (b, 1H tauscht D_2O , NH); 1.80 (dd, 1H, H-9); 1.90 (dd, 1H, H-9'); 2.15 (dd, 1H, H-5, $J_{(5,5')} = 16.0$ Hz); 2.65 (dd, 1H, H-5', $J_{(5,5')} = 16.0$ Hz); 3.20 (ddd, 1H, H-10); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 3.85 - 4.10 (m, 6H, H-10'/12, HO- CH_2 - CH_2 -O); 4.50 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 14.2$ Hz); 4.60 (dd, 1H, H-4a); 5.65 (dd, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.15 (dd, 1H, H-7, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.85 (s, 1H, H-2)

20

N-Benzyl-bromnarwedineethylenglycolketal (14):

25

250 mg (0.63 mmol) N-Demethylbromnarwedineethylenglycolketal (13) und 63 mg (0.63 mmol) Triethylamin werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt, 108 ml (0.63 mmol) Benzylbromid werden bei Raumtemp. zugegeben und anschließend wird 24 Stdn. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Wasser versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft, wodurch 260 mg (85 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 118 - 119°C an 14 erhalten werden. DC: EtOAc : MeOH = 9:1

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.65 (ddd, 1H, H-9, $J_{(9,9')} = 14.2$ Hz); 2.05 - 2.30 (m, 2H, H-5, H-9'); 2.65 (dd, 1H, H-5', $J_{(5,5')} = 13.4$ Hz); 3.00 - 3.30 (m, 2H, H-10/10'); 3.70 (s, 2H, CH_2 -Ph); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 3.90 - 4.20 (m, 5H, H-12, O- CH_2 - CH_2 -O); 4.35 (dd, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 15.1$ Hz); 4.60 (ddd, 1H, H-4a); 5.70 (d, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.25 (d, 1H, H-7, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz);

35

6.85 (s, 1H, H-2); 7.25 - 7.30 (m, 5H, Ph)

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 33.1 (t, C-5); 33.4 (t, C-9); 48.5 (s, C-8a); 50.7 (t, C-10); 55.8 (q, OCH₃); 56.4 (t, C-12); 56.9 (t, CH₂-Ph); 64.2, 65.1 (2* t, O-CH₂-CH₂-O); 87.4 (d, C-4a); 102.3 (s, C-6); 113.6 (s, C-1); 115.6 (d, C-8); 126.6 (s, Ph-1); 127.1 (d, C-7); 128.2, 128.9 (6* d, Ph-2 - 6, C-2); 133.1 (s, C-12a); 137.9 (s, C-12b); 144.2 (s, C-3a); 146.3 (s, C-2)

N-Demethylbromnarwedine (15):

10 Methode A:

siehe allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Ethylenglykolschutzgruppe

Methode B:

9.0 g (21.3 mmol) N-Formylbromnarwedinketal (10) werden in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, bei -25 bis maximal -20°C mit 28.4 ml (25.6 mmol) einer 0.9 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether versetzt und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 20 min. werden weitere 10 ml (9.0 mmol) einer 0.9 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether zugetropft und weitere 20 min bei -25 bis -20°C gerührt. Anschließend wird mit 15 ml Tetrahydrofuran : Wasser 2:1 hydrolysiert, die Lösung einrotiert und der Rückstand in 200 ml 2 N Salzsäure aufgenommen und 15 Min. gerührt. Die wäßrige Phase wird mit 5.71 g (38.1 mmol) L-(+)-Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch 6.53 g (78 % d. Th.) farblose Kristalle an 15 erhalten werden.

25

DC: CHCl₃ : MeOH = 95:5

EtOAc : MeOH = 9:1

30

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.90 - 2.15 (m, 2H, H-9/9'); 2.75, 2.95 (AB, 2H, H-5/5', J_(5,5') = 16.0 Hz); 3.10 - 3.35 (m, 2H, H-10/10'); 3.75 (s, 3H, O-CH₃); 3.90 (d, 1H, H-12, J_(12,12') = 16.4 Hz); 4.40 (d, 1H, H-12', J_(12,12') = 16.4 Hz); 4.55 (dd, 1H, H-4a); 5.90 (d, 1H, H-8, J_(7,8) = 10.7 Hz); 6.90 (s, 1H, H-2); 7.05 (d, 1H, H-7, J_(7,8) = 10.7 Hz)

35

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 36.3 (t, C-5); 37.0 (t, C-9); 45.6 (s, C-8a); 49.5 (t, C-10); 51.3 (t, C-12); 55.9 (q, OCH₃); 87.9 (d, C-4a); 112.5 (s, C-1); 116.0 (d, C-8); 126.6 (d, C-7); 129.6 (s, C-12a); 132.0 (s, C-12b); 143.7 (s, C-3a); 144.8 (d, C-2); 146.6 (s, C-3)

Bromnarwedine (16):**Methode A:**

siehe allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Ethylenglycolschutzgruppe

Methode B:

9.0 g (21.3 mmol) N-Formylbromnarwedinketal (10) werden in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, bei -5 bis maximal 0°C mit 10.0 ml (26.0 mmol) einer 2.6 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran versetzt und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 20 min. werden weitere 5 ml (13.0 mmol) einer 2.6 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran zugetropft und weitere 20 min bei -5 bis 0°C gerührt. Anschließend wird mit 15 ml Tetrahydrofuran : Wasser 2:1 hydrolysiert, die Lösung einrotiert und der Rückstand in 200 ml 2 N Salzsäure aufgenommen und 15 Min. gerührt. Die wäßrige Phase wird mit 6.4 g (42.9 mmol) L-(+)-Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (über Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch 6.21 g (80 % d. Th.) farblose Kristalle an 16 erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 95:5
EtOAc : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.90 (ddd, 1H, H-9, J_(9,9') = 12.5 Hz); 2.25 (ddd, 1H, H-9', J_(9,9') = 12.5 Hz); 2.45 (s, 3H, NCH₃); 2.75 (dd, 1H, H-5, J_(3,5) = 17.8 Hz); 2.95 - 3.25 (m, 3H, H-5'/10/10'); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.95 (d, 1H, H-12, J_(12,12') = 16.9 Hz); 4.25 (d, 1H, H-12', J_(12,12') = 16.9 Hz); 4.70 (dd, 1H, H-4a); 6.05 (d, 1H, H-8, J_(7,8) = 9.8 Hz); 6.95 (s, 1H, H-2); 7.00 (d, 1H, H-7, J_(7,8) = 9.8 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 33.0 (t, C-5); 36.9 (t, C-9); 42.9 (q, NCH₃); 49.2 (s, C-8a); 53.5 (t, C-10); 56.1 (q, OCH₃); 58.9 (t, C-12); 88.0 (C-4a); 114.0 (s, C-1); 116.3 (d, C-2); 127.2 (d, C-8); 127.9 (s, C-12a); 131.6 (s, C-12b); 143.9 (s, C-3a); 144.4 (d, C-7); 146.5 (s, C-3); 193.9 (s, C-6)

Abspaltung der Ethylenglykolschutzgruppe (15, 16-Narwedine):

| Substanznr. | Eduktnr. | R ₁ | R ₆ | SF, MG |
|-------------|----------|----------------|-----------------|--|
| 15 | 13 | Br | H | |
| Narwedín | 11 | H | CH ₃ | C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ [285.35] |
| 16 | 110 | Br | CH ₃ | C ₁₇ H ₁₈ BrNO ₃ [364.25] |

5,0 g Edukt werden in 100 ml 2 N Salzsäure gelöst und für 30 min auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak basisch gemacht und das Produkt abgesaugt und bei 50°C/20 mm getrocknet, oder mit Essigsäureethylester extrahiert, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft.

DC: CHCl₃: MeOH = 9:1




| Substanznr. | Name | Ausbeute | Smp. |
|-------------|--------------|--------------------------------|-------------|
| 15 | | 91% farblose Kristalle | 173 - 174°C |
| Narwedín | Narwedín | quantitativ farblose Kristalle | |
| 16 | Bromnarwedín | quantitativ farblose Kristalle | 75 - 77°C |

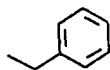
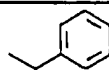
Narwedín:

¹H-NMR(CDCl₃; δ (ppm)): 1,85 (ddd, 1H, H-9, J_(9,9) = 14,2 Hz); 2,25 (ddd, 1H, H-9', J_(9,9') = 14,2 Hz); 2,75 (ddd, 1H, H-5, J_(3,5) = 17,8 Hz); 3,05 - 3,30 (m, 3H, H-5'/10/10'); 3,70 (d, 1H, H-12, J_(12,12) = 12,5 Hz); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,10 (d, 1H, H-12', J_(12,12') = 12,5 Hz); 4,70 (b, 1H, H-4a); 6,00 (d, 1H, H-8, J_(7,8) = 9,8 Hz); 6,60 - 6,70 (m, 2H, H-1/2); 6,95 (d, 1H, H-7, J_(7,8) = 9,8 Hz)

¹³C-NMR(CDCl₃; δ (ppmm)): 33,3 (t, C-5); 37,3 (t, C-9); 42,5 (q, NCH₃); 49,0 (s, C-8a); 54,1 (t, C-10); 56,0 (q, OCH₃); 60,7 (t, C-12); 88,0 (d, C-4a); 111,9 (d, C-2); 122,0 (d, C-8); 127,1 (d, C-1); 129,4 (s, C-12a); 130,6 (s, C-12b); 144,0 (d, C-7); 144,4 (s, C-3a); 147,0 (s, C-2); 194,4 (s, C-6)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion mit L-Selectride:

| Substanznr. | Eduktnr. | R ₁ | R ₆ | Summenformel, MG |
|-------------|---------------------|----------------|---|---|
| 4 | Bromformyl narwedín | Br |  | C ₁₆ H ₁₈ BrNO ₃ [352.24] |
| 3 | Bromnarwedín | Br |  | C ₁₇ H ₂₀ BrNO ₃ [366.26] |
| 42 | 41 | Br |  | C ₁₉ H ₂₂ BrNO ₃ [392.30] |

| | | | | |
|----|----|----|---|----------------------------------|
| 45 | 44 | Br |  | $C_{23}H_{24}BrNO_3$ [442.36] |
| 46 | 47 | H |  | $C_{23}H_{24}NO_3$ [363.46] |

100 mg Edukt werden in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und bei -5 bis 0°C mit 1,2
 5 Äquivalenten einer 1 N Lösung von L-Selectrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 min wird mit
 Tetrahydrofuran-Wasser 1:1 hydrolysiert, die Reaktionsmischung einrotiert, der Rückstand in 50 ml 2 N
 Salzsäure aufgenommen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wäßrige Phase wird mit 20 ml
 Diethylether gewaschen und langsam unter Kühlung und gutem Rühren mit konzentriertem wäßrigem
 Ammoniak basisch gemacht, so daß das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird über mehrere Tage im
 10 Kühlschrank kristallisieren gelassen und dann abgesaugt. Durch Extraktion des Filtrates mit
 Essigsäureethylester wird eine zweite Fraktion an Produkt gewonnen. Das Rohprodukt wird durch
 Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: $CHCl_3$: MeOH = 9:1) gereinigt.

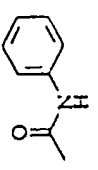
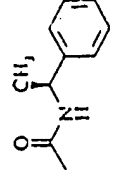
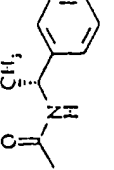
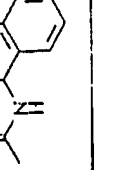

DC: $CHCl_3$: MeOH = 9:1

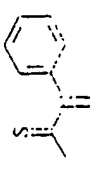
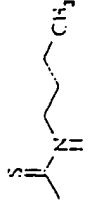
15

| Substanznr. | Name | Ausbeute | Smp. |
|-------------|--|--------------------------------|---------|
| 4 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | 90% farblose Kristalle | |
| 3 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | quantitativ farblose Kristalle | 76-77°C |
| 42 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol | 30% | |
| 45 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol | 50% | |
| 46 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | 80% | |

20

(-)-Galanthamin-carbamate und-thiocarbamate

| Produkt | Summenformel | R | Methode | R |
|---------|----------------------------------|---|---------|---|
| | $C_{21}H_{26}N_2O_4$ [406,48] | (-)-Galanthamin-phenylcarbamate | A. |  |
| 17 | $C_{26}H_{29}N_2O_4$ [433,53] | (-)-Galanthamin-R- α -methyl-benzylcarbamate | A |  |
| 19 | $C_{26}H_{29}N_2O_4$ [433,53] | (-)-Galanthamin-S- α -methyl-benzylcarbamate | A |  |
| | $C_{27}H_{28}N_2O_4$ [456,54] | (-)-Galanthamin- α -naphthylcarbamate | B |  |
| | $C_{23}H_{30}N_2O_4$ [386,49] | (-)-Galanthamin-n-butylcarbamate | A |  |

| | | | | |
|----|-----------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| 21 | $C_{21}H_{30}N_2O_3S$ [422,55] | (-)-Galanthamin-phenylthiocarbamat | B |  |
| 23 | $C_{23}H_{30}N_2O_3S$ [402,56] | (-)-Galanthamin-n-butylthiocarbamat | B |  |

Methode A:

1,2 Äquivalent Isocyanat bzw. Thioisocyanat wurden unter Argon zu einer Lösung von 500 mg (1,74 mmol) (-)-Galanthamin in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben und 24 Stunden unter Rückfluß gerührt.

5 Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Aceton : Methanol = 9 : 1) gereinigt, wodurch farblose Kristalle erhalten wurden.

DC: Toluol: MeOH = 4:1

10 Methode B:

68 mg (2,62 mmol) Natriumhydrid (95%ig) wurden unter Argon zu einer Lösung von 500 mg (1,74 mmol) (-)-Galanthamin in 15 ml absolutem Dimethylformamid zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 1,2 Äquivalent Isocyanat bzw. Thioisocyanat zugetropft und weitere 3 Stunden

15 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 150 ml Wasser gegossen und zweimal mit 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden einmal mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Aceton : Methanol = 9:1) gereinigt, wodurch farblose Kristalle erhalten wurden.

DC: Toluol: MeOH = 4 : 1

20

| Produkt | Ausbeute [% d. Th.] | * α_D (25°C, c = 1) | Schmelzpunkt [°C] |
|---------|----------------------|----------------------------|------------------------------|
| | 94 (Lit. [15]: 80%) | -43,6° | 85-86 (Lit. [15]: 85-87) |
| | 58 (Lit. [15]: 60%) | -56,0° | 199-203 (Lit. [15]: 203-204) |
| | 93 (Lit. [15]: 100%) | -57,0° | 48-51 (Lit. [15]: 47-49) |
| 17 | 96 | -45,5° | 74-77 |
| 19 | 99 | -48,1° | 135-136 |
| 21 | 97 | -22,5° | 175-176 |
| 23 | 71 | -48,5° | 165-167 |

¹H-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

| Proton | | | | 17 |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------|--|---------------------------------|
| H ₅ -5 | 1,60; m | 1,60; m | 1,58; m | 1,60; m |
| H ₅ -1 | 2,10; m | 2,10; m | 2,10; m | 1,90; m |
| H ₆ -5 | 2,20; m | 2,18; m | 2,15; m | 2,10; m |
| CH ₃ -N ⁺ | 2,40; s | 2,4; s | 2,40; s | 2,38; s |
| H ₆ -1 | 2,75; br.d | 2,80; br.d | 2,65; br.d | 2,68; br.d |
| H ₆ -6 | 3,10; m | 3,08; m | 3,05; m | 3,05; m |
| H ₇ -6 | 3,30; m | 3,30; m | 3,15; m | 3,25; m |
| H ₈ -8 | 3,70; br.d | 3,68; br.d | 3,65; br.d | 3,65; br.d |
| CH ₃ -O- | 3,85; s | 3,85; s | 3,85; s | 3,80; s |
| H ₃ -8 | 4,15; br.d | 4,15; br.d | 4,10; br.d | 4,10; br.d |
| H-12a | 4,55; t | 4,59; m | 4,50; t | 4,55; t |
| H-2 | 5,40; t | 5,45; t | 5,23; t | 5,25; t |
| H-3 | 5,95; dd | 6,00; dd | 5,90; dd | 5,85; dd |
| H-4 | 6,30; d | 6,35; d | 6,20; d | 6,25; d |
| H-9 | 6,60; d | 6,60; d | 6,55; d | 6,55; d |
| H-10 | 6,65; d | 6,70; d | 6,60; d | 6,65; d |
| diverse H | 6,95 (s, 1H, -NH-) | 7,35 (s, 1H, -NH-) | 0,9 (t, 3H, CH ₃ -) | 1,45 (m, 3H, CH ₃ -) |
| | 7,0-7,3 (m, 5H, Ph) | 7,5-7,9 (m, 7H, Naph) | 1,30 (m, 2H, CH ₃ -CH ₂ -) | 4,48 (m, 1H, -CH-) |
| | | | 1,42 (m, 2H, (-CH ₂ -CH ₂ -) | 5,20 (s, 1H, -NH-) |
| | | | 3,15 (m, 2H, (-NH-CH ₂ -) | 7,28 (m, 5H, Ar-H) |
| | | | 4,85 (s, 1H, -NH-) | |

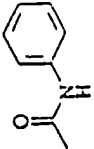
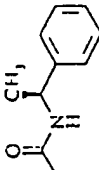
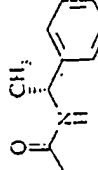
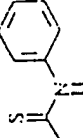

| Proton | 19 | 21 | 23 |
|---------------------|---------------------------------------|------------------------|--|
| H ₂ -5 | 1,55; m | 1,60; m | 1,65; m |
| H ₂ -1 | 2,10; dd | 2,00; m | 2,00; m |
| H ₂ -5 | 1,90; m | 2,15; m | 2,10; m |
| CH ₃ -N- | 2,40; s | 2,35; s | 2,38; s |
| H ₂ -1 | 2,70; br.d | 2,60; m | 2,75; m |
| H ₂ -6 | 3,02; m | 3,00; m | 3,05; m |
| H ₂ -6 | 3,25; m | 3,25; m | 3,50; m |
| H ₂ -8 | 3,65; br.d | 3,60; br.d | 3,70; br.d |
| CH ₃ -O- | 3,80; s | 3,70; s | 3,80; s |
| H ₂ -8 | 4,10; br.d | 4,05; br.d | 4,10; br.d |
| H-12a | 4,55; t | 4,50; t | 4,55; t |
| H-2 | 5,28; t | 5,90; m | 6,30; t |
| H-3 | 5,90; dd | 6,00; dd | 5,95; dd |
| H-4 | 6,20; d | 6,25; d | 6,05; d |
| H-9 | 6,55; d | 6,50; d | 6,55; d |
| H-10 | 6,65; d | 6,10; d | 6,65; d |
| diverse H | 1,50 (d, 3H, CH ₃ -) | 6,9-7,25 (d, 5H, Ph-H) | 0,90 (t, 3H, CH ₃ -) |
| | 4,80 (m, 1H, -NH-CH-CH ₃) | 8,40 (s, 1H, -NH-) | 1,30 (m, 2H, CH ₃ -CH ₂ -) |
| | 5,20 (s, 1H, -NH-) | | 1,60 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ -) |
| | | | 3,25 (m, 2H, -NH-CH ₂ -) |

¹³C-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

| C-Atom | | | | 17 |
|---------------------|-------------------|-------------------------------|---|---------------------------------|
| C-1 | 27,8; t | 27,9; t | 29,1; t | 27,9; t |
| C-5 | 34,1; t | 34,3; t | 34,2; t | 34,2; t |
| CH ₃ -N- | 41,7; q | 41,9; q | 40,5; q | 41,7; q |
| C-4a | 47,8; s | 47,9; s | 47,7; s | 47,8; s |
| C-6 | 53,6; t | 53,7; t | 53,8; t | 53,6; t |
| CH ₃ -O | 55,6; q | 55,7; q | 55,5; s | 55,6; s |
| C-8 | 60,3; t | 60,4; t | 60,3; t | 60,3; t |
| C-2 | 63,6; d | 64,0; d | 62,9; d | 63,2; d |
| C-12a | 86,3; d | 86,3; d | 86,3; d | 86,3; d |
| C-3 | 110,9; d | 111,0; d | 110,9; d | 111,0; d |
| C-4 | 118,6; d | 119,0; d | 121,2; d | 121,2; d |
| C-9 | 121,4; d | 120,7; d | 123,4; d | 123,3; d |
| C-10 | 130,4; d | 128,5; d | 129,8; d | 128,3; d |
| C-8a | 132,0; s | 129,2; s | 129,1; s | 129,2; s |
| C-11b | 138,0; s | 132,1; s | 132,1; s | 132,1; s |
| C-11a | 143,7; s | 143,8; s | 143,7; s | 143,6; s |
| C-11 | 146,3; s | 146,4; s | 146,3; s | 146,3; s |
| diverse C | 122,8 (d, Ar-C) | 120,7; 121,4; 123,0; 125,7; | 13,5 (q, CH ₃ -CH ₂ -) | 22,4 (q, CH ₃ -) |
| | 123,0 (d, Ar-C) | 125,9; 130,6 (d, 6 naphth. C) | 19,7 (t, CH ₃ -CH ₂ -) | 50,6 (d, -NH-CH ₃ -) |
| | 128,7 (d, 3 Ar-C) | 126,7 (s, naphth. C-8a) | 27,9 (t, -CH ₂ -CH ₂ -) | 125,8; 127; 129,9; |
| | 129,0 (s, Ar-C) | 132,7 (s, naphth. C-4a) | 40,5 (t, -NH-CH ₂ -) | (d, 5 Ar-C) |
| | | 134,0 (s, naphth. C-1) | 156,1 (s, -OC-NH-) | 143,7 (s, Ar-C) |

| C-Atom | 19 | 21 | 23 |
|---------------------|-----------------------------------|-------------------------|--|
| C-1 | 27,9; t | 27,5; t | 30,9; t |
| C-5 | 34,3; t | 34,1; t | 34,1; t |
| CH ₃ -N- | 41,8; q | 41,8; q | 41,8; q |
| C-4a | 47,8; s | 47,9; s | 48,0; t |
| C-6 | 53,6; t | 53,6; t | 53,6; t |
| CH ₃ -O- | 55,5; q | 55,0; q | 55,5; q |
| C-8 | 60,3; t | 60,3; t | 60,3; t |
| C-2 | 63,1; d | 71,2; d | 69,7; d |
| C-12a | 86,3; d | 86,1; d | 86,3; d |
| C-3 | 110,9; d | 110,9; d | 110,8; d |
| C-4 | 121,2; d | 120,8; d | 121,3; d |
| C-9 | 123,3; d | 121,5; d | 122,7; d |
| C-10 | 128,3; d | 128,7; d | 129,2; d |
| C-8a | 132,1; s | 130,0; s | 131,0; s |
| C-11b | 143,7; s | 131,3; s | 132,0; s |
| C-11a | 143,9; s | 137,7; s | 143,7; s |
| C-11 | 146,3; s | 143,7; s | 146,3; s |
| diverse C | 22,4 (q, -CH ₃) | 100,8-128,7 (d, 5 Ar-C) | 13,6 (t, -CH ₃) |
| | 50,6 (d, -NH-CH-CH ₃) | 129,1 (s, Ar-C) | 119,9 (t, -CH ₂ -CH ₃) |
| | 155,3 (s, -OOC-NH-) | 146,3 (s, OSC-NH-) | 127,8 (t, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) |
| | | | 44,9 (t, -NH-CH ₂ -CH ₃) |
| | | | 189,1 (s, -OSC-NH-) |

(+)-Galanthamin-carbamate und -thiocarbamate

| Produkt | Summenformel | Bezeichnung | R |
|---------|-----------------------------------|--|---|
| | $C_{24}H_{26}N_2O_4$ [406,48] | (+)-Galanthamin-phenylcarbamate |  |
| 18 | $C_{36}H_{39}N_2O_4$ [433,53] | (+)-Galanthamin-R- α -methylbenzylcarbamate |  |
| 20 | $C_{26}H_{29}N_2O_4$ [433,53] | (+)-Galanthamin-S- α -methylbenzylthiocarbamate |  |
| 22 | $C_{24}H_{26}N_2O_3S$ [422,55] | (+)-Galanthamin-phenylthiocarbamate |  |
| 24 | $C_{23}H_{26}N_2O_3S$ [402,56] | (+)-Galanthamin-n-butylthiocarbamate |  |

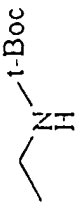
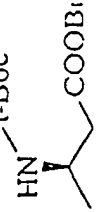
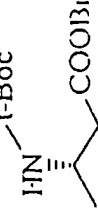
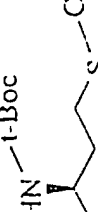
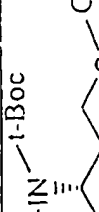
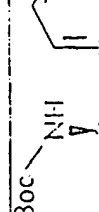
Allgemeine Arbeitsvorschrift:

68 mg (2,62 mmol) Natriumhydrid (95%ig) wurden unter Argon zu einer Lösung von 500 mg (1,74 mmol) (+)-Galanthamin in 15 ml absolutem Dimethylformamid zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 1,2 Äquivalent Isocyanat bzw. Thioisocyanat zugetropft und weitere 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 150 ml Wasser gegossen und zweimal mit 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden einmal mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Aceton : Methanol = 9 : 1) gereinigt, wodurch farblose Kristalle erhalten wurden.

10 DC: Toluol: MeOH = 4 : 1

| Produkt | Ausbeute [% d. Th.] | * α_D (25°C, c = 1) | Schmelzpunkt [°C] |
|---------|---------------------|----------------------------|-------------------|
| | 84 | +51,9° | 77-80 |
| 18 | 42 | +55,6° | 58-60 |
| 20 | 47 | +56,5° | 55-57 |
| | 56 | +43,5° | 195-198 |
| | 91 | +42,0° | 52-55 |
| 22 | 61 | +10,4° | 75-78 |
| 24 | 73 | +31,2° | 122-125 |

(-)-N-tert.-Boc-Aminosäure-epigalanthaminester

| Produkt | Summenformel | Bezeichnung | R |
|---------|-----------------------------------|--|---|
| 25 | $C_{21}H_{27}N_3O_6$ [144,55] | (-)-N-t-Boc-Glycin-epigalanthaminester |  |
| 26 | $C_{31}H_{40}N_3O_8$ [592,74] | (-)-N-t-Boc-L-Asparaginsäure-β-benzylester-epigalanthaminester |  |
| 28 | $C_{33}H_{40}N_3O_8$ [592,74] | (-)-N-t-Boc-D-Asparaginsäure-β-benzylester-epigalanthaminester |  |
| 29 | $C_{27}H_{33}N_3O_6S$ [518,65] | (-)-N-t-Boc-L-Methionin-epigalanthaminester |  |
| 31 | $C_{27}H_{33}N_3O_6S$ [518,65] | (-)-N-t-Boc-D-Methionin-epigalanthaminester |  |
| 32 | $C_{41}H_{53}N_3O_8$ [554,65] | (-)-N-t-Boc-L-Phenylalanin-epigalanthaminester |  |

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

800 mg (2,78 mmol) (-)-Galanthamin, 1,2 Äquivalent t-Boc-Aminosäure und 876,0 mg (3,34 mmol)

Triphenylphosphin wurden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Nach der Zugabe von 581,7 mg (3,34 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) wurde das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei

5 Raumtemperatur gerührt. Nach der Umsetzung wurde die Lösung eingedampft und der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie zuerst in Ethylacetat, um die vielen hochlaufenden Nebenprodukte zu trennen, und dann in Aceton gereinigt. Das ölige Produkt dehnte sich beim Trocknen im Vakuum zum Schaum aus, der sich dann in der Luft aushärtete.

DC: Aceton: MeOH = 9 : 1

10

| Produkt | Ausbeute [% d. Th.] | α_D (25°C, c = 1) | Schmelzpunkt [°C] |
|---------|---------------------|--------------------------|-------------------|
| 25 | 93 | -187,3° | 65-66 |
| 26 | 50 | -146,6° | 53-56 |
| 28 | 53 | -140,0° | 63-67 |
| 29 | 78 | -181,7° | 117-119 |
| 31 | 62 | -140,6° | 126-130 |
| 32 | 44 | -159,1° | 67-69 |

¹H-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

| Proton | 25 | 26 | 28 |
|---------------------|--------------------------------------|--|--|
| H ₃ -5 | 1,65; m | 1,65; m | 1,60; m |
| H ₃ -1 | 1,85; m | 1,80; m | 1,70; m |
| H ₆ -5 | 2,18; m | 2,20; m | 2,15; m |
| CH ₃ -N- | 2,40; s | 2,35; s | 2,40; s |
| H ₆ -1 | 2,80; m | 2,80; m | 2,70; m |
| H ₆ -6 | 3,05; m | 3,10; m | 3,10; m |
| H ₃ -6 | 3,25; m | 3,25; m | 3,25; m |
| H ₆ -S | 3,65; br.d | 3,65; br.d | 3,60; br.d |
| CH ₃ -O- | 3,80; s | 3,85; s | 3,85; s |
| H ₃ -S | 4,05; br.d | 4,05; br.d | 4,05; br.d |
| H-12a | 4,55; t | 4,60; t | 4,55; t |
| H-2 | 3,90; d | 4,55; d | 4,50; d |
| H-3 | 5,70; d | 5,60; d | 5,70; d |
| H-4 | 6,15; d | 6,05; d | 6,10; d |
| H-9 | 6,55; d | 6,55; d | 6,55; d |
| H-10 | 6,65; d | 6,65; d | 6,65; d |
| diverse H | 1,45 (s, 9H, 3 x CH ₃ -) | 1,45 (s, 9H, 3 x CH ₃ -) | 1,45 (s, 9H, 3 x CH ₃ -) |
| | 1,80 (t, 2H, -OOC-CH ₂ -) | 2,90 (m, 1H, -OOC-CH ₂ -) | 2,90 (m, 1H, -OOC-CH ₂ -) |
| | 5,60 (s, 1H, -NH-COO-) | 3,0 (d, 2H, -CH ₂ -COOBn) | 3,0 (d, 2H, -CH ₂ -COOBn) |
| | | 5,10 (s, 2H, -OOC-CH ₂ -Ph) | 5,15 (s, 2H, -OOC-CH ₂ -Ph) |
| | | 5,60 (s, 1H, -NH-COO-) | 5,60 (s, 1H, -NH-COO-) |
| | | 7,30 (m, 5H, Ph-H) | 7,35 (m, 5H, Ph-H) |

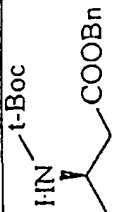
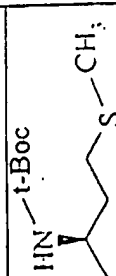
| Proton | 29 | 31 | 32 |
|---------------------------------|---|---|--------------------------------------|
| H ₂ -5 | 1,65; m | 1,65; m | 1,65; m |
| H ₂ -1 | 1,80; m | 1,80; m | 1,80; m |
| H ₂ -5 | 1,95; m | 1,95; m | 2,20; m |
| CH ₂ -N ⁺ | 2,10; s | 2,40; s | 2,40; s |
| H ₂ -1 | 2,85; m | 2,75; m | 2,80; m |
| H ₂ -6 | 3,05; m | 3,05; m | 3,00; m |
| H ₂ -6 | 3,25; m | 3,25; m | 3,25; m |
| H ₂ -8 | 3,65; br.d | 3,60; br.d | 3,60; br.d |
| CH ₂ -O- | 3,85; s | 3,85; s | 3,85; s |
| H ₂ -8 | 4,05; br.d | 4,05; br.d | 4,05; br.d |
| H ₂ -12 ^a | 4,60; t | 4,60; t | 4,55; t |
| H ₂ -2 | 4,40; m | 4,40; m | 4,50; m |
| H ₂ -3 | 5,70; d | 5,70; t | 5,50; t |
| H ₂ -4 | 6,15; d | 6,15; d | 6,10; d |
| H ₂ -9 | 6,55; d | 6,55; d | 6,55; d |
| H ₂ -10 | 6,65; d | 6,65; d | 6,65; d |
| diverse H | 1,45 (s, 9H, 3 x CH ₃ -) | 1,40 (s, 9H, 3 x CH ₃ -) | 1,49 (s, 9H, 3 x CH ₃ -) |
| | 2,10 (s, 3H, CH ₃ -S-) | 2,10 (s, 3H, CH ₃ -S-) | 3,10 (m, 1H, -OOC-CH ₂ -) |
| | 2,20 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -S-) | 2,15 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -S-) | 5,60 (m, 2H, -CH ₂ -Ph) |
| | 2,55 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -S-) | 2,50 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -S-) | 5,10 (s, 1H, -NH-COO-) |
| | 2,60 (m, 1H, -OOC-CH-CH ₂ -) | 2,60 (m, 1H, -OOC-CH-CH ₂ -) | 6,10-6,30 (m, 5H, Ph-H) |
| | 5,15 (s, 1H, -NH-COO-) | 5,15 (s, 1H, -NH-COO-) | |
| | | | |

¹³C-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

| C-Atom | 25 | 26 | 28 |
|---------------------|--|--|--|
| C-1 | 28,1; t | 29,1; t | 28,9; t |
| C-5 | 33,9; t | 33,9; t | 34,1; t |
| CH ₃ -N | 41,9; q | 41,8; q | 42,0; q |
| C-4a | 47,9; s | 47,9; s | 48,0; s |
| C-6 | 53,8; t | 53,8; t | 53,9; t |
| CH ₃ -O- | 55,8; q | 55,8; q | 55,9; q |
| C-8 | 60,2; t | 60,2; t | 60,3; t |
| C-2 | 67,4; d | 68,0; d | 68,0; d |
| C-12a | 87,4; d | 87,4; d | 87,5; d |
| C-3 | 111,1; d | 111,1; d | 111,2; d |
| C-4 | 121,5; d | 121,4; d | 121,5; d |
| C-9 | 126,6; d | 126,5; d | 126,6; d |
| C-10 | 127,4; d | 128,1; d | 128,3; d |
| C-8a | 128,9; s | 129,0; s | 129,1; d |
| C-11b | 132,3; s | 132,3; s | 132,4; s |
| C-11a | 143,7; s | 143,8; s | 143,8; s |
| C-11 | 146,5; s | 146,5; s | 146,6; s |
| diverse C | 28,1 (q, 3 x CH ₃ -) | 28,1 (q, 3 x CH ₃ -) | 28,2 (q, 3 x CH ₃ -) |
| | 42,4 (t, -OOC-CH ₂ -NH-) | 36,8 (t, -CH ₂ -) | 36,9 (t, -CH ₂ -) |
| | 79,7 (s, -O-C(CH ₃) ₃) | 50,0 (d, -CH-) | 50,1 (d, -CH-) |
| | 155,6 (s, -OOC-CH ₂ -NH-) | 66,6 (t, -O-CH ₂ -Ph) | 66,7 (t, -O-CH ₂ -Ph) |
| | 169,6 (s, -NH-COO-) | 79,9 (s, -O-C(CH ₃) ₃) | 80,0 (s, -O-C(CH ₃) ₃) |
| | | 128,2-128,4 (d, 4 Ar-C) | 128,3-128,5 (d, 5 Ar-C) |
| | | 131,8 (d, Ar-C) | 135,4 (s, Ar-C) |
| | | 135,3 (s, Ar-C) | 155,2 (s, -OOC-CH-) |
| | | 155,1 (s, -OOC-CH-) | 170,2 (s, -NH-COO-) |
| | | 170,2 (s, -NH-COO-) | 170,5 (s, -COO-Bn) |
| | | 170,4 (s, -COOBn) | |

| C-Atom | 29 | 31 | 32 |
|---------------------|---|---|--|
| C-1 | 28,1; t | 28,1; t | 28,1; t |
| C-5 | 33,9; t | 34,0; t | 33,9; t |
| CH ₂ -N- | 41,8; q | 41,9; q | 41,9; q |
| C-4a | 48,0; s | 48,0; s | 47,9; s |
| C-6 | 53,8; t | 53,8; t | 53,8; t |
| CH ₂ -O- | 55,8; q | 55,8; q | 55,8; q |
| C-8 | 60,2; t | 60,2; t | 60,2; t |
| C-2 | 67,4; d | 67,7; d | 67,5; d |
| C-12a | 87,4; d | 87,3; d | 87,4; d |
| C-3 | 111,1; d | 111,1; d | 111,1; d |
| C-4 | 121,5; d | 121,5; d | 121,4; d |
| C-9 | 126,4; d | 126,6; d | 126,4; d |
| C-10 | 128,4; d | 128,3; d | 128,2; d |
| C-8a | 129,0; s | 129,0; s | 131,7; s |
| C-11b | 132,3; s | 132,3; s | 132,7; s |
| C-11a | 143,8; s | 143,7; s | 143,8; s |
| C-11 | 146,5; s | 146,5; s | 146,5; s |
| diverse C | 15,4 (q, -S-CH ₃) | 15,4 (q, -S-CH ₃) | 28,1 (q, 3 x CH ₃ -) |
| | 28,1 (q, 3 x CH ₃ -) | 28,1 (q, 3 x CH ₃ -) | 38,4 (t, -CH ₂ -Ph) |
| | 29,6 (t, -CH ₂ -CH ₂ -S-) | 29,8 (t, -CH ₂ -CH ₂ -S-) | 54,5 (d, -CH-) |
| | 32,1 (t, -CH ₂ -CH ₂ -S-) | 32,1 (t, -CH ₂ -CH ₂ -S-) | 79,7 (s, -O-C(CH ₃) ₃) |
| | 52,8 (d, -CH-) | 52,8 (d, -CH-) | 126,8-131,8 (d, 5 Ar-C) |
| | 79,9 (s, -O-C(CH ₃) ₃) | 79,8 (s, -O-C(CH ₃) ₃) | 136,9 (s, Ar-C) |
| | 155,2 (s, -OOC-CH-) | 155,1 (s, -OOC-CH-) | 154,9 (s, -OOC-CH-) |
| | 171,5 (s, -OOC-NH-) | 171,5 (s, -OOC-NH-) | 171,7 (s, -OOC-NH-) |
| | | | |
| | | | |

(+)-N-terf.-Boc-Aminosäure-epigalanthaminester

| Produkt | Summenformel | Bezeichnung | R |
|---------|-----------------------------------|--|---|
| 27 | $C_{13}H_{10}N_2O_4$ [592,74] | (+)-N-t-Boc-L-Asparaginsäure- β -benzylester-epigalanthaminester |  |
| 30 | $C_{27}H_{33}N_2O_6S$ [518,65] | (+)-N-t-Boc-L-Methionin-epigalanthaminester |  |

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

800 mg (2,78 mmol) (+)-Galanthamin, 1,2 Äquivalent t-Boc-Aminosäure und 876,0 mg (3,34 mmol)

Triphenylphosphin wurden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Nach der Zugabe von 581,7 mg (3,34 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) wurde das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei

- 5 Raumtemperatur gerührt. Nach der Umsetzung wurde die Lösung eingedampft und der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie zuerst in Essigsäureethylester, um die vielen hochlaufenden Nebenprodukte zu trennen, und dann in Aceton gereinigt. Das ölige Produkt dehnte sich beim Trocknen im Vakuum zum Schaum aus, der sich dann in der Luft aushärtete.

10

| Produkt | Ausbeute [% d. Th.] | α_D (25°C, c = 1) | Schmelzpunkt [°C] |
|---------|---------------------|--------------------------|-------------------|
| 27 | 75 | +121° | 130-134 |
| 30 | 41 | +117° | 112-115 |

(±)-Bromgalanthamin-phenylcarbammat (33)

400 mg (1,09 mmol) rohes Bromgalanthamin wurden in 15 ml absolutem THF gelöst, in Argon-atmosphäre mit 390 mg (3,28 mmol) Phenylisocyanat versetzt und 24 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (EE : MeOH = 3 : 2) gereinigt: 450 mg (85 % d. Th.) farblose Kristalle.

DC: EE : MeOH = 3 : 2

¹H-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

1,60(m, 1H, H_a-5); 2,10(m, 1H, H_b-5); 2,35(m, 1H, H_a-1); 2,40(s, 3H, N-CH₃); 2,70(br. d, 1H, H_b-1); 3,0(m, 1H, H_b-6); 3,20(m, 1H, H_a-6); 3,80(s, 3H, CH₃O-); 3,95(dd, 1H, H-3); 4,30(br. d, 1H, H_a-8); 4,55(t, 1H, H-12a); 5,35(t, 1H, H-2); 5,95(dd, 1H, H-3); 6,30(d, 1H, H-4); 6,90(s, 1H, H-10); 7,0(s, 1H, -OOC-NH-); 7,0-7,30(m, 5H, Ar-H).

¹³C-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

27,7(t, C-1); 34,2(t, C-5); 42,0(s, N-CH₃); 48,5(s, C-4a); 53,4(t, C-6); 56,0(q, CH₃O-); 58,6(t, C-8); 63,6(d, C-2); 86,6(d, C-12a); 113,9(s, C-9); 115,7(d, C-3); 118,7(d, C-4); 123,2, 123,5(d, 2 Ar-C); 127,9(s, C-8a); 128,9(d, C-10); 130,3(s, 3 Ar-C); 133,3(s, C-11b); 138,0(s, Ar-C); 144,0(s, C-11a); 146,1(s, C-11); 153,3(s, -OOC-NH-).

(±)-Bromgalanthamin-R-α-methylbenzylcarbammat (34)

510 mg (1,39 mmol) rohes Bromgalanthamin wurden in 20 ml absolutem THF gelöst, in Argon-atmosphäre mit 615 mg (4,18 g mmol) R-(+)-α-Methylbenzylisocyanat versetzt und 2 Tage unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand durch Säulen-chromatographie (EE : MeOH = 4 : 1) gereinigt: 600 mg (84 % d. Th.) farblose Kristalle.

DC: EE : MeOH = 4 : 1

¹H-NMR [(CDCl₃); δ (ppm)]:

1,40(s, 3H, CH₃-); 1,55(m, 1H, H_a-5); 2,0(m, 1H, H_a-1); 2,05(m, 1H, H_b-5); 2,35(s, 3H, N-CH₃); 2,65(m, 1H, H_b-1); 2,95(m, 1H, H_b-6); 3,25(m, 1H, H_a-6); 3,75(s, 3H, CH₃O-); 3,95(d, 1H, H_b-8); 4,25(d, 1H, H_a-8); 4,50(t, 1H, H-12a); 4,80(m, -NH-CH-); 5,20(s, 1H, -NH-CH-); 5,22(t, 1H, H-2); 5,88(dd, 1H, H-3); 6,20(d, 1H, H-4); 6,90(s, 1H, H-10); 7,30(m, 5H, Ar-H).

¹³C-NMR [(CDCl₃); δ (ppm)]:

22,1(q, -CH-CH₃); 22,1(s, -CH-CH₃); 27,5(t, C-1); 33,7(t, C-5); 41,4(q, N-CH₃); 48,1(s, C-4a); 52,8(t, C-6); 55,6(q, CH₃O-); 58,0(t, C-8); 62,7(d, C-2); 86,2(d, C-12a); 113,4(s, C-9); 115,3(d, C-4); 123,6; 125,6; 126,8(d, 3 Ar-C); 127,3(s, Ar-C); 128,1; 129,3(d, 2 Ar-C); 132,9(s, C-8a); 143,0(s, C-11b); 143,7(s, C-11a); 145,7(s, C-11); 155,0(s, -OOC-NH-).

5

(±)-N-Pentyl-demethylbromgalanthamin (35)

In einer Argonatmosphäre bei Raumtemperatur wurden 430 mg (2,84 mmol) n-Pentylbromid zu einer Lösung von 100 mg (2,84 mmol) rohem Demethylbromgalanthamin in 30 ml absolutem THF zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluß 2 Tage gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft, der ölige Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und mit konz. Ammoniumhydroxyd auf pH = 10 gestellt, wobei ein gelber Niederschlag entstand. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und nach Trocknung (wurde in der Luft viskos) durch Säulenchromatographie (Chloroform : Aceton = 85 : 15) gereinigt: 510 mg (43 % d. Th.) braunes Öl.

15

DC: CHCl₃ : Aceton = 85 : 15

¹H-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

0,90(t, 3H, -CH₃); 1,30(m, 4H, -CH₂-CH₂-CH₃); 1,50(t, 2H, -N-CH₂-); 1,55(m, 1H, H_a-5); 1,98(m, 1H, H_a-1); 2,15(m, H_b-5); 2,30(s, OH); 2,50(sext., 2H, -CH₂-CH₂-CH₃); 2,65(dd, 1H, H_b-1); 3,05(m, 1H, H_b-6); 3,28(m, 1H, H_a-6); 3,80(s, 3H, CH₃O-); 3,95(br. d, 1H, H_b-8); 4,10(t, 1H, H-2); 4,35(br. d, 1H, H_a-8); 4,55(t, 1H, H-12a); 6,0(dd, 1H, H-3); 6,10(d, 1H, H-4); 6,85(s, 1H, H-10).

20

¹³C-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

13,9(q, -CH₃); 22,4(t, -CH₂-CH₂-CH₃); 27,1(t, -CH₂-CH₂-CH₃); 29,4(t, N-CH₂-CH₂-); 29,7(t, C-1); 33,1(t, N-CH₂-CH₂-); 48,8(s, C-4a); 52,5(t, C-5); 52,3(t, C-6); 56,0(q, CH₃O-); 56,0(t, C-8); 61,7(d, C-2); 88,7(d, C-12a); 114,3(s, C-9); 115,7(d, C-3); 126,7(d, C-4); 127,8(d, C-10); 128,1(s, C-8a); 134,1(s, C-11b); 144,0(s, C-11a); 145,3(s, C-11).

30

O-TBDMS-N-Demethylbromgalanthamin (36):

Eine Lösung von 200 mg (0.57 mmol) 4, 63 mg (0.63 mmol) Triethylamin, 38 mg (0.57 mmol) Imidazol, 157 mg (1.14 mmol) Kaliumcarbonat und 171 mg (1.14 mmol) t-Butyldimethylchlorsilan in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran wird für 12 Std. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran abrotiert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃ : MeOH = 95:5) gereinigt, wodurch 30 mg (12 % d. Th.) ölige Substanz an 36 erhalten werden.

35

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 0.09 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.85 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 1.82 (dd, 1H, H-9); 1.96 - 2.14 (m, 2H, H-9'/5); 2.34 (ddd, 1H, H-5'); 3.31 (ddd, 1H, H-10); 3.51 (ddd, 1H, H-10'); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 3.86 (d, 1H, H-12); 4.46 (b, 1H, H-6); 4.60 (b, 1H, H-4a); 4.22 (d, 1H, H-12'); 5.98 (dd, 1H, H-8); 6.01 (d, 1H, H-7); 6.88 (s, 1H, H-2)

O-TMS-Bromgalanthamin (37):

Eine Lösung von 800 mg (2.19 mmol) rac. Bromgalanthamin (1), 260 mg (2.40 mmol) Trimethylsilylchlorid und 243 mg (2.40 mmol) triethylamin in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran wird auf Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stdn. werden weitere 130 mg (1.2 mmol) Trimethylsilylchlorid zugetropft und 1 Std. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, in etwas Dichlormethan aufgenommen und über eine Nutschensäule gereinigt, wodurch quantitativ hellgelbe Kristalle vom Schmp. 228 - 230°C an 37 erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 0.10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.75 (breites d, 1H, H-9); 2.00 - 2.20 (m, 2H, H-9'/5); 2.35 - 2.50 (breites d, 1H, H-5'); 2.50 (s, 3H, NCH_3); 3.0 - 3.15 (m, 1H, H-10); 3.50 (ddd, 1H, H-10'); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 4.20 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 4.25 (b, 1H, H-6); 4.50 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 4.60 (dd, 1H, H-4a); 5.90 (dd, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.00 (dd, 1H, H-7, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.90 (s, 1H, H-2)

(-)-O-TBDMS-Bromgalanthamin (38):

Eine Lösung von 2.0 g (5.46 mmol) (-)-Bromgalanthamin (3), 1.23 g (8.20 mmol) t-Butyldimethylchlorsilan und 0.61 g (6.00 mmol) Triethylamin in 50 ml Tetrahydrofuran wird für 4 Stdn. auf 50°C erhitzt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran abrotiert, der Rückstand in etwas Dichlormethan aufgenommen und über eine 1 cm Kieselgelsäule gereinigt, wodurch 1.8 g (69 % d. Th.) amorphe, zähe Substanz mit einem Drehwert von $\alpha_D^{20}[\text{CHCl}_3] = -66^\circ$ an 38 erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.75 - 1.90 (m, 1H, H-

9); 1.95 - 2.10 (m, 2H, H-5/9', $J_{(5,9')} = 16.9$ Hz); 2.55 (s, 3H, NCH_3);
 2.65 (dd, 1H, H-5', $J_{(5,9')} = 16.9$ Hz); 3.00 - 3.15 (m, 1H, H-10, $J_{(10,10')} =$
 12.5 Hz); 3.45 (ddd, 1H, H-10', $J_{(10,10')} = 12.5$ Hz); 3.85 (s, 3H, OCH_3);
 4.15 (dd, 1H, H-6); 4.20 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 4.45 (d, 1H,
 H-12', $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 4.60 (b, 1H, H-4a); 5.59, 6.05 (AB, 2H, H-
 7/8, $J_{(7,8)} = 10.7$ Hz); 6.95 (s, 1H, H-2)

O-TBDMS-Galanthamin (39):

Eine Lösung von 500 mg (1.36 mmol) Galanthamin Hydrobromid, 137 mg (1.36 mmol) Triethylamin, 224 mg (1.36 mmol) Kaliumcarbonat und 244 mg (1.63 mmol) t-Butyldimethylchlorsilan in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran und 5 ml absolutem N,N-Dimethylformamid wird 4 Stdn. bei 60°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft und über eine 1 cm Kieselgelsäule gereinigt, wodurch 320 mg (59 % d. Th.) gelbe ölige Substanz an 39 erhalten werden. DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 0.05, 0.10 (2* s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.85, 0.90 (2* s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.55 (ddd, 1H, H-9, $J_{(9,9')} = 14.2$ Hz); 2.00 - 2.20 (m, 2H, H-5/9', $J_{(9,9')} = 14.2$ Hz); 2.25 - 2.45 (m, 1H, H-5'); 2.35 (s, 3H, NCH_3); 3.00 (ddd, 1H, H-10, $J_{(10,10')} = 11.6$ Hz); 3.30 (ddd, 1H, H-10', $J_{(10,10')} = 11.6$ Hz); 3.60 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 14.2$ Hz); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 4.15 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 14.2$ Hz); 4.25 (dd, 1H, H-6); 4.55 (dd, 1H, H-4a); 5.85 (dd, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.10 (d, 1H, H-7, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.50, 6.60 (AB, 2H, H-1/2, $J_{(1,2)} = 8.0$ Hz)

N-Allyl-N-demethyl-narwedien (41):

Eine Lösung von 100 mg (0.29 mmol) Demethylbromnarwedien (15), 38 mg (0.31 mmol) Allylbromid, 46 mg (0.31 mmol) Natriumiodid und 85 mg (0.62 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml absolutem Aceton wird 12 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung eingedampft, in 2 N Salzsäure aufgenommen, mit konz. Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft, wodurch 50 mg Rohprodukt erhalten werden, das durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 9:1) gereinigt wird, wodurch 28 mg (25 % d. Th.) farblose Kristalle an 41 erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.80 - 2.25 (m, 3H, H-5/9/9'); 2.75 (ddd, 1H, H-5'); 3.05 - 3.25 (m, 2H, H-10/10'); 3.78 (s, 2H, NCH₂); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 4.00 (d, 1H, H-12); 4.55 (d, 1H, H-12'); 4.73 (b, 1H, H-4a); 5.18 (dd, 2H, =CH₂); 5.90 (dd, 1H, =CH); 6.04 (d, 1H, H-8); 6.90 (s, 1H, H-2); 7.03 (d, 1H, H-7)

5

(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-on (44):

10 Eine Lösung von 500 mg (1.43 mmol) Demethylbromnarwedine (15), 244 mg (1.43 mmol) Benzylbromid, 214 mg (1.43 mmol) Natriumiodid und 400 mg (2.90 mmol) Kaliumcarbonat in 40 ml absolutem Aceton wird 4 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung eingedampft, in 2 N Salzsäure aufgenommen, mit konz. Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, 15 getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft, wodurch 350 mg Rohprodukt erhalten werden, das durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: EtOAc : PE = 1:1) gereinigt wird, wodurch 280 mg (45 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 135 - 138°C an 44 erhalten werden. DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

20 ¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.88 (dd, 1H, H-9); 2.15 (ddd, 1H, H-9'); 2.55 - 2.80 (m, 2H, H-5/5'); 2.98 - 3.38 (m, 2H, H-10/10'); 3.77 (s, 2H, NCH₂); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 4.03 (d, 1H, H-12); 4.31 (d, 1H, H-12'); 4.74 (b, 1H, H-4a); 6.04 (d, 1H, H-8); 6.93 (s, 1H, H-2); 7.08 (d, 1H, H-7); 7.21 - 7.46 (m, 5H, Ph)

25 ¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 31.6 (t, C-5); 37.0 (t, C-9); 49.4 (d, C-8a); 51.1 (t, C-10); 54.8 (t, NCH₂); 56.1 (q, OCH₃); 56.8 (t, C-12); 88.1 (d, C-4a); 114.1 (d, C-1); 116.4 (d, C-8); 127.1, 127.3 (2 d, C-7, Ph-4); 128.3 (d, Ph-1/2/6); 128.7 (2 d, Ph-3/5); 131.7 (s, C-12a); 138.1 (s, C-12b); 143.9 (s, C-3a); 144.6 (d, C-2); 146.6 (s, C-3); 193.3 (s, C-6)

30

(6R)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-11-acetyl-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-6-ol acetat (48):





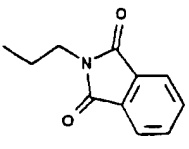
35 Eine Lösung von 300 mg (0.85 mmol) 4, 258 mg (2.55 mmol) Triethylamin in 15 ml absolutem Aceton wird langsam bei 0°C mit 200 mg (2.55 mmol) Acetylchlorid versetzt und anschließend wird 24 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, in 2 N Salzsäure aufgenommen und dreimal mit 30 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft. Das

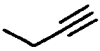
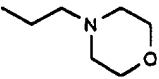
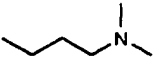
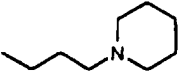
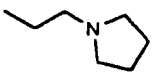
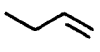
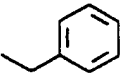
Rohprodukt, das mit 59 verunreinigt ist, wird durch MPLC (60 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 1:1) gereinigt, wodurch 190 mg (51 % d. Th.) ölige Substanz an 48 erhalten werden.

DC: Chloroform : MeOH = 9 : 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.70 (ddd, 1H, H-9); 1.80 (dd, 1H, H-9'); 1.95 (ddd, 1H, H-5); 2.03, 2.12 (2s, 6H, 2 COCH_3); 2.02 - 2.18 (m, 1H, H-5'); 2.68 (ddd, 1H, H-10, $J_{(10,10')} = 14.3$ Hz); 3.20 (ddd, 1H, H-10', $J_{(10,10')} = 14.3$ Hz); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 4.33 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 16.9$ Hz); 4.55 (b, 1H, H-6, $J_{(6,8)} = 4.8$ Hz); 5.14 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 16.9$ Hz); 5.32 (dd, 1H, H-4a, $J_{(4a,5)} = J_{(4a,5')} = 5.2$ Hz); 5.93 (dd, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 10.3$ Hz, $J_{(6,8)} = 4.8$ Hz); 6.15 (d, 1H, H-7, $J_{(7,8)} = 10.3$ Hz); 6.92 (s, 1H, H-2)

Alkylierung von N-Demethylbromgalanthamin (4): ($\text{R}_1 = /$, $\text{Z} = \text{N}$)

| Substanznr. | Rest R_1 | Name | Summenformel, MG |
|-------------|---|---|--|
| 49 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-hexyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrNO}_3$ [436.40] |
| 52 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(cyanomethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$ [391.27] |
| 51 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-essigsäureethylester | $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$ [438.33] |
| 53 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11-essigsäureamid | $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4$ [409.29] |
| 55 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-[2-(1H-indol-1,3(2H)-dion-2-yl)-ethyl]-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$ [525.41] |

| | | | |
|----|---|--|------------------------------------|
| 50 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(2-propinyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $C_{19}H_{20}BrNO_3$ [390.28] |
| 54 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(2-morpholinoethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $C_{22}H_{29}BrNO_3$ [465.39] |
| 56 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(3-dimethylaminopropyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $C_{21}H_{29}BrN_2O_3$ [437.39] |
| 58 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(3-piperidinopropyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $C_{24}H_{33}BrN_2O_3$ [477.45] |
| 57 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(2-pyrrolidinoethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $C_{22}H_{29}BrN_2O_3$ [449.40] |
| 42 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $C_{19}H_{22}BrNO_3$ [392.30] |
| 45 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | $C_{23}H_{24}BrNO_3$ [442.36] |

Methode: Eine Mischung von 500 mg (1.42 mmol) N-Demethylbr mgalanthamin (4), 391 mg (2.84 mmol) Kaliumcarbonat und 272 mg (1.70 mmol) Kaliumjodid wird in einer Reibschale gut zermahlen und verrieben. Anschließend wird die Mischung in 20 ml absolutem Aceton mit 1.2 Äquivalenten Halogenidreagens versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 100 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit Essigsäureethylester gewaschen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und entweder der Niederschlag abgesaugt oder dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Der Niederschlag wird bei 50°C / 50 mbar getrocknet, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4 , Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel; Laufmittel: CHCl_3 – CHCl_3 : MeOH = 9:1).

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

| Substanznr. | Reagens | Reaktions- zeit | Ausbeute | Smp. |
|-------------|--|--------------------|----------------------------|-------------|
| 49 | 1-Bromhexan | 24 h | 67 % ölige Substanz | - |
| 52 | Chloressigsäurenitril | 2 h | 89 % farblose Kristalle | 150 - 153°C |
| 51 | Chloressigsäure- ethylester | 1 h | quant. ölige Substanz | - |
| 53 | Chloressigsäureamid | 1 h | 90 % farblose Kristalle | 164 - 165°C |
| 55 | N-(2-Bromethyl)- phthalimid | 48 h | quant. gelbe Kristalle | 88 - 89°C |
| 50 | Propargylbromid | 4 h | 57 % ölige Substanz | - |
| 54 | N-(2-Chlorethyl)- morpholin * HCl | 24 h | 98 % ölige Substanz | - |
| 56 | (3-Chlorpropyl)- dimethylamin * HCl | 72 h | 46 % ölige Substanz | - |
| 58 | N-(3-Chlorpropyl)- piperidin * HCl | 30 h | 85 % ölige Substanz | - |
| 57 | N-(2-Chlorethyl)- pyrrolidin * HCl | 24 h | 25 % ölige Substanz | - |
| 42 | Allylbromid | | 80 % | |
| 45 | Benzylbromid | | 92 % | |

| ¹ H-NMR (CDCl ₃ [* in DMSO-d ₆]; δ (ppm)): | | | | | |
|--|---|--|--|---|----------------------------|
| Atom | 49 | 52 | 51 | 53 | 55 |
| H-9 | 1.55 (d) | 1.75 (ddd) | 1.60 (ddd) | 1.65 (ddd) | 1.40 (dd) |
| H-9' | 2.05 (ddd) | 2.05 (ddd) | 1.90 - 2.05 | 1.90 - 2.10 | 1.90 - 2.30 |
| H-5 | 2.00 (dd) | 2.55 - 2.75 | 1.90 - 2.05 | 1.90 - 2.10 | 1.90 - 2.30 |
| H-5' | 2.65 (dd) | 2.55 - 2.75 | 2.20 - 2.30 | 2.70 (ddd) | 2.65 (ddd) |
| H-10 | 3.05 (dd) | 3.10 (ddd) | 2.65 (dd) | 3.10 (ddd) | 2.95 (dd) |
| H-10' | 3.30 (ddd) | 3.25 (ddd) | 3.15 (dd) | 3.40 (ddd) | 3.25 (dd) |
| NCH ₂ | 2.50 (dd) | 3.65 (s) | 3.40 (s) | 3.20 (d) | 1.90 - 2.30 |
| OCH ₃ | 3.85 (s) | 3.85 (s) | 3.80 (s) | 3.85 (s) | 3.75 (s) |
| H-12 | 3.95 (d) | 4.00 (d) | 4.12 (d) | 4.00 (d) | 3.60 (d) |
| H-12' | 4.40 (d) | 4.30 (d) | 4.45 (d) | 4.40 (d) | 4.35 (d) |
| H-6 | 4.15 (dd) | 4.15 (b) | 4.16 (s) | 4.15 (b) | 4.05 (b) |
| H-4a | 4.60 (b) | 4.60 (b) | 4.60 (b) | 4.60 (b) | 4.50 (b) |
| H-8 | 6.00, 6.10 (AB) | 6.05 (b) | 6.00 (dd) | 6.05 (s) | 6.10 (d) |
| H-7 | 6.00, 6.10 (AB) | 6.05 (b) | 6.10 (dd) | 6.05 (s) | 5.75 (dd) |
| H-2 | 6.90 (s) | 6.90 (s) | 6.90 (s) | 6.90 (s) | 7.00 (s) |
| weitere H | 0.90 (t, 3H, ω-CH ₃); 1.20 - 1.35 (m, 6H γ/δ/ε-CH ₂); 1.45 - 1.60 (m, 2H, β-CH ₂) | 1.30 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃); 4.20 (a, 2H, OCH ₂ CH ₃) | 5.70, 6.95 (2* b, 2* 1H tauschen D ₂ O. NH ₂) | 1.90 - 2.30 (m, 6H, H-5/9'/NCH ₂ -CH ₃); 7.80 - 7.90 (m, 4H, Ph) | |
| J _(AB) (Hz) | (12,12') = 16.9 | (9,9') = 14.0 (10,10') = 13.6 (12,12') = 15.8 | (7,8) = 10.3 (9,9') = 13.4 (12,12') = 16.1 | (5,5') = 16.2 (9,9') = 16.9 (10,10') = 11.6 (12,12') = 16.0 | (6,8) = 4.5 (7,8) = 9.8 |

| H-Atom | 50 | 54 | 56 | 58 | 57 |
|-------------------------|---|--|--|---|--|
| H-9 | 1.70 (ddd) | 1.48 - 1.63 | 1.55 (ddd) | 1.45 (d) | 1.55 (ddd) |
| H-9' | 1.95 - 2.01 | 1.92 - 2.13 | 2.00 (ddd) | 1.95 (dd) | 1.80 - 2.10 |
| H-5 | 1.95 - 2.01 | 1.92 - 2.13 | 1.65 - 1.85 | 1.95 (dd) | 1.80 - 2.10 |
| H-5' | 2.63 (dd) | 2.45 - 2.95 | 2.65 (dd) | 2.58 (dd) | 2.60 - 2.85 |
| H-10 | 3.10 - 3.35 | 3.12 (ddd) | 3.10 (ddd) | 3.00 (ddd) | 3.15 (ddd) |
| H-10' | 3.10 - 3.35 | 3.35 (ddd) | 3.30 (ddd) | 3.20 (ddd) | 3.35 (ddd) |
| NCH ₂ | 3.48 (d) | 2.45 - 2.95 | 2.50 (dt) | 2.45 (t) | 2.60 - 2.85 |
| OCH ₃ | 3.83 (s) | 3.82 (s) | 3.85 (s) | 3.80 (s) | 3.80 (s) |
| H-12 | 3.98 (d) | 4.01 (d) | 3.95 (d) | 3.95 (d) | 4.00 (d) |
| H-12' | 4.36 (d) | 4.39 (d) | 4.45 (d) | 4.35 (d) | 4.40 (d) |
| H-6 | 4.18 (b) | 4.12 (dd) | 4.15 (dd) | 4.13 (b) | 4.13 (dd) |
| H-4a | 4.59 (b) | 4.59 (b) | 4.60 (b) | 4.58 (b) | 4.60 (b) |
| H-8 | 6.02 (dd) | 6.02 (dd) | 6.10 (d) | 6.08 (d) | 6.00, 6.08 (AB) |
| H-7 | 6.08 (dd) | 6.09 (d) | 6.00 (dd) | 5.98 (dd) | 6.00, 6.08 (AB) |
| H-2 | 6.92 (s) | 6.90 (s) | 6.85 (s) | 6.90 (s) | 6.90 (s) |
| weitere H | 2.29 (t, 1H, \equiv CH, $J_{\text{CH(NCH}_2\text{)}} = 2.4$ Hz) | 2.45 - 2.95 (m, 9H, H-5'/NCH ₂ CH ₂ /m orph-2/6); 3.72 (t, 4H, morph-3/5, $J_{(\text{mo}3/5, \text{mo}2/6)} = 4.8$ Hz) | 1.65 - 1.85 (m, 3H, H-5, N-CH ₂ -CH ₂); 2.18, 2.22 (2*s, 6H, N(CH ₃) ₂); 2.30 (t, 2H, CH ₂ -NMe ₂) | 1.35 (ddd, 2H, Pip-4); 1.55 (ddd, 4H, Pip-3/4); 1.68 (ddd, 3/5); 1.68 (ddd, 2H, N-CH ₂ -CH ₂); 2.28 (dd, 2H, CH ₂ -N _{Pip}); 2.32 (dd, 2H, NCH ₂ CH ₂) = 7.3 | 1.80 - 2.10 (m, 6H, H-5'/Pyr-3/4); 2.60 - 2.85 (m, 9H, H-5'/NCH ₂ CH ₂ /Pyr-2/5) |
| $J_{(\text{A,B})}$ (Hz) | (\equiv CH, NCH ₂) = 2.4 | (mo3/5, mo2/6) = 4.8 | (12,12') = 16.0 | (NCH ₂ CH ₂) = 7.3 | (9,9') = 13.4 (10,10') = 12.5 (12,12') = 16.0 |
| | (6,8) = 4.5 | (10,10') = 13.4 | | (5,5') = 10.6 | |
| | (6,7) = 1.3 | (12,12') = 16.1 | | (6,8) = 4.6 | |
| | (7,8) = 10.0 | | | (7,8) = 10.4 | |
| | (9,9') = 13.4 | | | (10,10') = 14.3 | |
| | (12,12') = 15.4 | | | (12,12') = 16.0 | |

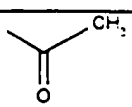
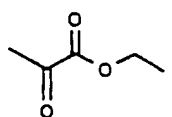
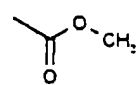
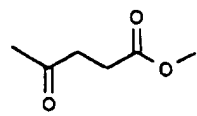
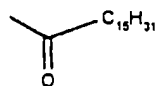
| II- | 42 | 45 |
|----------------------------|--|--|
| Atom | | |
| H-9 | 1.58 (ddd) | 1.55 (ddd) |
| H-9' | 1.90 - 2.10 | 2.01 (ddd) |
| H-5 | 1.90 - 2.10 | 2.60 - 2.73 |
| H-5' | 2.15 - 2.25 | 2.60 - 2.73 |
| H-10 | 2.65 (ddd) | 3.50 (ddd) |
| H-10' | 3.02 - 3.29 | 3.27 (ddd) |
| NCH ₂ | 3.18 (d) | 3.70 (s) |
| OCH ₃ | 3.82 (s) | 3.82 (s) |
| H-12 | 3.92 (d) | 4.00 (d) |
| H-12' | 4.35 (d) | 4.34 (d) |
| H-6 | 4.11 (b) | 4.14 (b) |
| II-4a | 4.59 (b) | 4.64 (b) |
| H-8 | 6.00 (dd) | 6.02 (ddd) |
| H-7 | 6.09 (d) | 6.14 (dd) |
| H-2 | 6.90 (s) | 6.90 (s) |
| weitere H | 5.16 (dd, 2H, =CH ₂); 5.88 (ddt, 1H, =CH) (NCH ₂ =CH) = 7.0 (9,9') = 14.0 (12,12') = 16.5 | 7.22 - 7.35 (m, 5H, Ph) (6,8) = 4.8 (7,8) = 10.3 (9,9') = 13.2 (10,10') = 13.0 (12,12') = 15.9 |
| J _(A,B) (Hz) | | |

¹³C-NMR (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

| C-Atom | 49 | 52 | 51 | 53 | 54 |
|------------------|---|---------------|---|-------------|-----|
| C-5 | 29.7 (t) | 29.2 (t) | 29.3 (t) | 29.4 (t) | (t) |
| C-9 | 33.1 (t) | 34.5 (t) | 33.6 (t) | 33.9 (t) | (t) |
| C-8a | 48.8 (s) | 48.3 (s) | 48.4 (s) | 48.3 (s) | (s) |
| C-10 | 51.5 (t) | 51.6 (t) | 51.2 (t) | 51.8 (t) | (t) |
| NCH ₂ | 52.5 (t) | 53.7 (t) | 53.4 (t) | 56.3 (t) | (t) |
| OCH ₃ | 55.9 (q) | 56.1 (q) | 55.7 (q) | 55.8 (q) | (q) |
| C-12 | 56.0 (t) | 57.2 (t) | 56.3 (t) | 56.9 (t) | (t) |
| C-6 | 61.7 (d) | 61.6 (d) | 61.3 (d) | 61.3 (d) | (d) |
| C-4a | 88.6 (d) | 88.6 (d) | 88.3 (d) | 88.3 (d) | (d) |
| C-1 | 114.3 (s) | 113.9 (s) | 113.9 (s) | 114.2 (s) | (s) |
| C-8 | 115.7 (d) | 115.8 (d) | 115.4 (d) | 115.5 (d) | (d) |
| C-2 | 126.7 (d) | 126.3 (d) | 126.2 (d) | 125.6 (d) | (d) |
| C-7 | 127.8 (d) | 128.5 (d) | 127.8 (d) | 128.4 (d) | (d) |
| C-12a | 128.1 (s) | 130.2 (s) | 127.3 (s) | 126.5 (s) | (s) |
| C-12b | 134.1 (s) | 134.0 (s) | 133.7 (s) | 133.7 (s) | (s) |
| C-3a | 144.0 (s) | 144.5 (s) | 143.9 (s) | 144.2 (s) | (s) |
| C-3 | 145.3 (s) | 145.6 (s) | 145.2 (s) | 145.2 (s) | (s) |
| weitere C | 13.9 (q, ω-CH ₃); 22.5 (t, ε-CH ₂); 26.9, 27.4 (2* t, γ/δ-CH ₂); 31.6 (t, β-CH ₂) | 115.5 (s, CN) | 13.8 (q, OCH ₂ CH ₃); 60.3 (t, OCH ₂ CH ₃); 170.3 (s, CO) | 173 (s, CO) | |

| C-Atom | 56 | 58 | 57 | |
|------------------|---|--|--|-----|
| C-5 | 29.4 (t) | 29.4 (t) | 29.6 (t) | (t) |
| C-9 | 32.8 (t) | 32.8 (t) | 33.2 (t) | (t) |
| C-8a | 48.6 (s) | 48.5 (s) | 48.9 (s) | (s) |
| C-10 | 51.5 (t) | 51.1 (t) | 52.5 (t) | (t) |
| NCH ₂ | 55.6 (t) | 55.8 (t) | 54.7 (t) | (t) |
| OCH ₃ | 55.7 (q) | 55.7 (q) | 56.0 (q) | (q) |
| C-12 | 57.3 (t) | 56.8 (t) | 55.6 (t) | (t) |
| C-6 | 61.4 (d) | 61.4 (d) | 61.7 (d) | (d) |
| C-4a | 88.3 (d) | 88.3 (d) | 88.7 (d) | (d) |
| C-1 | 114.0 (s) | 113.9 (s) | 114.3 (s) | (s) |
| C-8 | 115.4 (d) | 115.4 (d) | 115.7 (d) | (d) |
| C-2 | 126.6 (d) | 126.4 (d) | 126.3 (d) | (d) |
| C-7 | 127.6 (d) | 127.6 (d) | 128.1 (d) | (d) |
| C-12a | 127.7 (s) | 127.8 (s) | 127.6 (s) | (s) |
| C-12b | 133.8 (s) | 133.8 (s) | 134.1 (s) | (s) |
| C-3a | 143.8 (s) | 143.7 (s) | 144.3 (s) | (s) |
| C-3 | 145.1 (s) | 145.1 (s) | 145.5 (s) | (s) |
| weitere C | 25.3 (t, N-CH ₂ CH ₃); 45.0 (q, N(CH ₃) ₂); 53.4 (t, CH ₂ -NMe ₂) | 23.9, 24.2 (2* t, NCH ₂ CH ₂ , Pip-4); 25.3 (t, Pip-3/5); 50.2 (t, CH ₂ -N _{Pip}); 54.1 (t) | 23.2 (t, Pyr-3/4); 53.7 (t, CH ₂ -N _{Pyr}); 54.4 (t, Pyr-2/5) | |

Acylierung von N-Demethylbromgalanthamin (4): (R = /, Z = N)

| Substanznr. | Rest R ₆ | Name | Summenformel, MG |
|-------------|---|--|---|
| 59 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-acetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | C ₁₈ H ₂₀ BrNO ₄ [394.27] |
| 60 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-α-oxo-essigsäureethylester | C ₂₀ H ₂₂ BrNO ₆ [452.31] |
| 62 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-carbonsäuremethylester | C ₁₈ H ₂₀ BrNO ₅ [410.27] |
| 61 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-γ-oxo-buttersäuremethylester | C ₂₁ H ₂₄ BrNO ₆ [466.34] |
| 64 |  | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(1-oxohexadecyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | C ₃₂ H ₄₈ BrNO ₄ [590.65] |

- 10 Eine Lösung von 500 mg (1.42 mmol) N-Demethylbromgalanthamin (4) und 156 mg (1.56 mmol) Triethylamin in 20 ml absolutem Aceton wird mit 0.9 Äquivalenten Säurehalogenid versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 100 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit etwas Essigsäureethylester gewaschen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und entweder der Niederschlag abgesaugt oder
- 15 dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Der Niederschlag wird bei 50°C / 50 mbar

getrocknet. die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4 , Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (7 g Kieselgel; Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 9:1).
DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

5

10

| Substanznr. | Reagens | Reaktions- zeit | Ausbeute | Smp. |
|-------------|---------------------------------------|--------------------|----------------------------|-------------|
| 59 | Essigsäurechlorid | 3 h | 84 % gelbe Kristalle | 76 - 78°C |
| 60 | Oxalsäureethyl- esterchlorid | 1.5 h | 54 % gelbe Kristalle | 66 - 69°C |
| 62 | Chlorameisensäure- methylester | 1 h | 93 % farblose Kristalle | 158 - 159°C |
| 61 | Bernsteinsäure- methylesterchlorid | 1.5 h | 35 % farblose Kristalle | 53 - 57°C |
| 64 | Palmitinsäurechlorid | | 99 % | |

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , [* in DMSO-d_6]; δ (ppm)):

15

20

25

| H-Atom | 59 | 60 | 62 * | 61 | 64 |
|----------------|------------|---|-------------|-------------|------------|
| H-9 | 1.79 (ddd) | 1.92 (ddd) | 1.60 - 1.90 | 1.75 (ddd) | 1.74 (ddd) |
| H-9' | 1.90 (ddd) | 2.03 (ddd) | 1.60 - 1.90 | 1.94 (ddd) | 2.24 (ddd) |
| H-5 | 1.97 (dd) | 2.25 (ddd) | 2.05 (dd) | 2.06 (dd) | 1.95 (ddd) |
| H-5' | 2.05 (dd) | 2.68 (dd) | 2.40 (dd) | 2.45 - 2.70 | 2.45 (ddd) |
| H-10 | 2.67 (ddd) | 3.38 (ddd) | 3.40 (dd) | 2.98 (ddd) | 2.68 (ddd) |
| H-10' | 3.20 (ddd) | 3.68 (ddd) | 3.90 (dd) | 3.22 (ddd) | 3.20 (ddd) |
| OCH_3 | 3.83 (s) | 3.85 (s) | 3.75 (s) | 3.80 (s) | 3.84 (s) |
| H-12 | 4.33 (d) | 4.25 - 4.45 | 4.20 (d) | 4.33 (d) | 4.31 (d) |
| H-12' | 5.13 (d) | 5.20 (d, Konf _A), 5.75 (d, Konf _B) | 5.20 (d) | 5.22 (d) | 5.18 (d) |
| H-6 | 4.13 (b) | 4.10 (b) | 4.10 (b) | 4.12 (dd) | 4.13 (dd) |
| H-4a | 4.60 (b) | 4.45 (b, Konf _A), 4.60 (b, Konf _B) | 4.50 (b) | 4.60 (dd) | 4.60 (b) |
| H-8 | 6.03 (dd) | 5.90 - 6.15 | 5.85 (dd) | 6.02 (dd) | 6.05 (dd) |
| H-7 | 5.90 (d) | 5.90 - 6.15 | 6.00 (dd) | 5.96 (d) | 5.91 (d) |
| H-2 | 6.94 (s) | 6.90 (s) | 6.85 (s) | 6.90 (s) | 6.90 (s) |

| | | | | | |
|---------|---|---|--------------------------------------|--|--|
| weitere | 2.11 (s, 3H, H OCH ₃); 2.30 (b. 1H tauscht D ₂ O, OH) | 4.25 - 4.45 (m, 3H, H-12 _{Konformere A/B} , COOCH ₃); 1.10 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃) | 3.55 (s, 3H, COOCH ₃) | 2.45 - 2.70 (m, 5H, H-5/ COCH ₂ CH ₃); 3.65 (s, 3H, COOCH ₃) | 0.89 (t, ω- CH ₃); 1.18 - 1.40 (m, 22H, CH ₂ ⁽¹⁴⁻¹⁴⁾); 1.45 - 1.67 (m, 4H, CH ₂ ⁽¹²⁻¹³⁾); 2.18 (t, 2H, COCH ₃) |
|---------|---|---|--------------------------------------|--|--|

¹³C-NMR (DMSO-d₆; δ (ppm)):

5 59: 29.6 (q, COCH₃); 30.3, 36.1 (t, C-5_{Konformere A/B}); 37.9, 43.4 (t, C-9_{Konformere A/B}); 46.5, 48.8 (t, C-10_{Konformere A/B}); 48.4 (s, C-8a); 51.4, 55.8 (t, C-12_{Konformere A/B}); 55.9 (q, OCH₃); 86.3, 86.5 (d, C-4a_{Konformere A/B}); 115.4 (d, C-8); 126.3, 126.4 (d, C-2_{Konformere A/B}); 127.7 (s, C-1); 128.5 (s, C-12a); 128.7 (d, C-7); 133.2, 133.4 (s, C-12b_{Konformere A/B}); 144.0, 144.3 (s, C-11a_{Konformere A/B}); 146.6, 147.0 (s, C-3_{Konformere A/B}); 168.9, 169.2 (s, CO_{Konformere A/B})

10 62: 30.2, 30.5 (t, C-5_{Konformere A/B}); 36.5, 37.3 (t, C-9_{Konformere A/B}); 44.7, 45.0 (t, C-10_{Konformere A/B}); 48.4 (s, C-8a); 49.7, 50.4 (t, C-12_{Konformere A/B}); 52.2 (q, COOCH₃); 55.7 (q, OCH₃); 59.7 (d, C-6); 86.8 (d, C-4a); 111.8, 112.1 (s, C-1_{Konformere A/B}); 115.2 (d, C-8); 125.8, 126.0 (d, C-2_{Konformere A/B}); 128.1, 128.3 (s, C-12a_{Konformere A/B}); 128.5, 128.6 (d, C-7_{Konformere A/B}); 133.1 (s, C-12b); 143.9 (s, C-3a); 146.4 (s, C-3); 155.2 (s, CO)

15

rac. N-Boc-Bromgalanthamin (63):

Zu einer Lösung von 1.0 g (2.84 mmol) rac. N-Demethylbromgalanthamin (4) und 620 mg (2.84 mmol) Pyrokohlensäuredi-t-butylester in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 286 mg (2.84 mmol) Triethylamin
20 zutropft und auf Rückfluß erhitzt. Nach 15 min. wird das Tetrahydrofuran abrotiert und der Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird je einmal mit 2 N Salzsäure, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch quantitativ farblose Kristalle an 63 erhalten werden.

25 DC: EtOAc : MeOH = 4:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

30 1.45 (s, 9H, t-Bu); 1.80 (dd, 1H, H-9); 2.05 (dd, 1H, H-9'); 2.30 (ddd, 1H, H-5); 2.65 (ddd, 1H, H-5'); 3.30 (ddd, 1H, H-10); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.05 - 4.30 (m, 2H, H-6/10'); 4.10 (d, 1H, H-12, J_(12,12') = 15.1 Hz); 4.60 (dd, 1H, H-4a); 5.25 (d, 1H, H-12', J_(12,12') = 15.1 Hz); 5.90 (d, 1H, H-8, J_(7,8) = 8.9 Hz); 6.00 (dd, 1H, H-7, J_(7,8) = 8.9 Hz); 6.90 (s, 1H, H-2)

Modifikationen an N-substituierten Galanthaminderivaten:

| Substanznr. | Eduktnr. | R ₅ Edukt | R ₅ Produkt | R ₁ | Me- thode |
|-------------|----------|----------------------|------------------------|----------------|--------------|
| 66 | 61 | | | Br | A |
| 67 | 60 | | | Br | A |
| 71 | 51 | | | Br | A |
| 68 | 51 | | | Br | B |
| 69 | 51 | | | H | C |
| 68 | 60 | | | Br | D |
| 70 | 55 | | | Br | E |
| 65 | 59 | | | H | F |

Methode A:

Eine ca. 10 %ige Lösung des Eduktes in 2 N Kalilauge wird auf Rückfluß erhitzt. Nach 1 bis 3 Stdn. ist der Umsatz vollständig und die Reaktionslösung wird in 2 N Salzsäure getropft und bei Aminosäuren mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak neutralisiert. Die wäßrige Phase wird anschließend dreimal mit Trichlormethan : Ethanol 9:1 extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und das Rohprodukt gegebenenfalls über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel G60, Laufmittel: MeOH-CH₂Cl₂-Gemische) gereinigt.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

| Substanznr. | Name | SF. MG | Ausbeute | Smp. |
|-------------|------|--------|----------|------|
|-------------|------|--------|----------|------|

| | | | | |
|----|--|----------------------------------|---------------------------|--------------------|
| 66 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11-γ-oxo-buttersäure | $C_{20}H_{22}BrNO_4$ [452.31] | 89 % gelbe Kristalle | 107 - 109°C |
| 67 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11-α-oxo-essigsäure | $C_{18}H_{18}BrNO_4$ [424.26] | 22 % rote Kristalle | Zersetzung > 120°C |
| 71 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11-essigsäure | $C_{18}H_{20}BrNO_3$ [410.27] | quant. farblose Krsitalle | Zersetzung > 200°C |

5 Methode B:

Eine ca. 5 %ige Lösung des Eduktes in absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C mit zwei Äquivalenten 10 %iger Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 1.5 Stdn. wird mit Wasser : Tetrahydrofuran 1:1 hydrolysiert, das Tetrahydrofuran abrotiert und der Rückstand in 2 N Salzsäure gelöst. Nach der Zugabe von 2.5 Äquivalenten Weinsäure wird mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel G60, Laufmittel: $CHCl_3$: MeOH = 9:1) gereinigt. DC: $CHCl_3$: MeOH = 9:1

| Substanznr. | Name | SF, MG | Ausbeute | Smp. |
|-------------|--|----------------------------------|----------------------------|------|
| 68 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(2-hydroxyethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol | $C_{18}H_{22}BrNO_3$ [396.29] | quantitativ ölige Substanz | - |

Methode C:

Eine ca. 5 %ige Lösung des Eduktes in absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C mit vier Äquivalenten 10 %iger Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 15 min wird auf Rückfluß erhitzt. Nach 24 Std. wird mit Wasser : Tetrahydrofuran 1:1 hydrolysiert, das Tetrahydrofuran abrotiert und der Rückstand in 2 N Salzsäure gelöst. Nach der Zugabe von fünf Äquivalenten Weinsäure wird mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel G60, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 9:1) gereinigt.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

| Substanznr. | Name | SF. MG | Ausbeute | Smp. |
|-------------|---|---|---------------------|------|
| 69 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(2-hydroxyethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol | $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ [317.39] | 81 % ölige Substanz | - |

Methode D:

0.84 ml 10 %ige Lithiumaluminiumhydridlösung (2.20 mmol) in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran werden auf Rückfluß erhitzt. Dann werden 100 mg (0.22 mmol) mt7 in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und der siedenden Lösung zugetroft. Nach 15 Min. wird die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt und mit Wasser : Tetrahydrofuran 1:1 hydrolysiert. Anschließend wird das Tetrahydrofuran abrotiert, der Rückstand in 50 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit 0.80 g Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft, wodurch 100 mg Rohprodukt erhalten werden, das durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 9:1) gereinigt wird.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

| Substanznr. | Name | SF. MG | Ausbeute | Smp. |
|-------------|------|--------|----------|------|
|-------------|------|--------|----------|------|

| | | | |
|----|--|----------------------------------|------------------------|
| 68 | (6R)-4a,5,9,10,11,12- Hexahydro-1-brom-3- methoxy-11-(2-hydroxyethyl)- 6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]- benzazepin-6-ol | $C_{18}H_{22}BrNO_4$ [396.29] | 42 % ölige Substanz |
|----|--|----------------------------------|------------------------|

Methode E:

170 mg (0.32 mmol) **st80** und 80 mg (1.60 mmol) werden in 10 ml absolutem Ethanol auf Rückfluß erhitzt

- 5 Nach 30 Min. wird die Reaktionsmischung abgekühlt und nach 1 Std. der entstandene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird einmal mit Ethanol nachgewaschen und die ethanolische Phase anschließend einrotiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (15 g Kieselgel, Laufmittel: $CHCl_3$: MeOH = 9:1) gereinigt.

- 10 DC: $CHCl_3$: MeOH = 9:1

| Substanznr. | Name | SF, MG | Ausbeute | Smp. |
|-------------|--|------------------------------------|----------------------------|----------------|
| 70 | (6R)-4a,5,9,10,11,12- Hexahydro-1-brom-3- methoxy-11-(2-aminoethyl)- 6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]- benzazepin-6-ol | $C_{18}H_{23}BrN_2O_3$ [395.30] | 70 % farblose Kristalle | 116 - 117°C |

Methode F:

- Zu 2 ml 10 %ige Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran (5,26 mmol) werden unter Rückfluß 50 mg (0.381 mmol) **st62** in 1.5 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird weitere 90 Minuten auf Rückfluß erhitzt. Danach wird bei 0 °C mit Wasser : Tetrahydrofuran = 1:1 hydrolysiert und das Gemisch zur Trockene einrotiert. Anschließend wird der Rückstand in 2 N Salzsäure aufgenommen, mit 1.2 g Weinsäure
- 20 versetzt und mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht. Danach wird dreimal mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (15 g Kieselgel, Laufmittel: $CHCl_3$: MeOH = 9:1) gereinigt

- 25 DC: $CHCl_3$: MeOH = 9:1

| Substanznr. | Name | SF, MG | Ausbeute | Smp. |
|-------------|---|---|---------------------|------|
| 65 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-ethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol | C ₁₈ H ₂₂ NO ₃ [300.38] | 76 % ölige Substanz | - |

5 ¹H-NMR (CDCl₃, [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

| | H-Atom | 66 | 67 | 71 | 68 | 69 |
|----|-------------------------|--|---|-------------|--|--|
| | H-9 | 1.70 - 2.10 | 1.85 - 2.35 | 1.80 - 2.10 | 1.60 (ddd) | 1.60 (ddd) |
| | H-9' | 1.70 - 2.10 | 1.85 - 2.35 | 1.80 - 2.10 | 1.90 - 2.10 | 1.90 - 2.10 |
| | H-5 | 2.40 - 2.80 | 1.85 - 2.35 | 2.25 (dd) | 1.90 - 2.10 | 1.90 - 2.10 |
| 10 | H-5' | 2.90 (ddd) | 3.30 - 3.70 | 3.00 (ddd) | 2.60 - 2.75 | 2.60 - 2.75 |
| | H-10 | 3.25 (ddd) | 3.30 - 3.70 | 3.20 - 3.50 | 3.10 (ddd) | 3.15 (ddd) |
| | H-10' | 3.40 (d), 3.60 (dd) | 3.30 - 3.70 | 3.20 - 3.50 | 3.45 (ddd) | 3.40 (ddd) |
| | NCH ₃ | - | - | 3.15 (s) | 2.60 - 2.75 | 2.60 - 2.75 |
| | OCH ₃ | 3.80 (s) | 3.80 (s) | 3.75 (s) | 3.80 (s) | 3.82 (s) |
| 15 | H-12 | 4.35 (d) | 3.30 - 3.70 | 3.60 (d) | 4.00 (d) | 3.78 (d) |
| | H-12' | 5.20 (d) | 4.10 (d) | 4.20 (d) | 4.40 (d) | 4.17 (d) |
| | H-6 | 4.15 (b) | 4.60 (b) | 4.08 (b) | 4.12 (dd) | 4.12 (dd) |
| | H-4a | 4.60 (b) | 4.90 (b) | 4.50 (b) | 4.60 (b) | 4.60 (b) |
| | H-8 | 5.90 (d) | 6.15 (d) | 6.10 (d) | 5.95 - 6.10 | 6.10 (d) |
| 20 | H-7 | 6.05 (dd) | 5.90 (dd) | 5.80 (dd) | 5.95 - 6.10 | 6.00 (dd) |
| | H-2 | 6.90 (s) | 7.15 (s) | 6.95 (s) | 6.90 (s) | 6.55 - 6.70 |
| | weitere H | 2.40 - 2.80 (m, 5H, H-5/COCH ₂ -CH ₂ CO) | 9.15 (b, 1H tauscht D ₂ O, COOH) | - | 2.45 (b, 2H tauschen D ₂ O, OH); 3.55 (t, 2H, CH ₂ OH) | 2.50 (b, 2H tauschen D ₂ O, OH); 3.55 (t, 2H, CH ₂ OH); 6.55 - 6.70 (m, 2H, H-1/2) |
| 25 | J _(A,B) (Hz) | (4a,7) = 4.0 (6,8) = 7.1 (7,8) = 10.4 (12,12') = 17.0 | - | - | (10,10') = 14.3 (12,12') = 16.1 | (9,9') = 14.1 (10,10') = 15.1 (12,12') = 15.6 |
| | H-Atom | 70 | | | | |
| 30 | H-9 | 1.80 - 2.15 | | | | |
| | H-9' | 1.80 - 2.15 | | | | |
| | H-5 | 1.80 - 2.15 | | | | |
| | H-5' | 2.40 - 2.70 | | | | |
| | H-10 | 3.20 (ddd) | | | | |

| | | |
|----|--------------------|------------------------------------|
| | H-10' | 3.60 (ddd) |
| | NCH ₂ | 2.40 - 2.70 |
| | OCH ₃ | 3.80 (s) |
| | H-12 | 3.95 (d) |
| 5 | H-12' | 4.50 (d) |
| | H-6 | 4.10 (dd) |
| | H-4a | 4.55 (b) |
| | H-8 | 5.95 - 6.05 |
| | H-7 | 5.95 - 6.05 |
| 10 | H-2 | 6.90 (s) |
| | weitere | 2.40 - 2.70 (m, |
| | H | 5H, H-5'/ |
| | | NCH ₂ CH ₂) |
| | J _(A,B) | - |
| | (Hz) | |

15



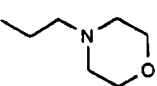

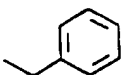
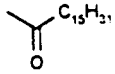
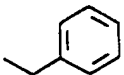
¹³C-NMR (CDCl₃, [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

| | C-Atom | 66* | 68 | 69 | 70 | 65 |
|----|------------------|------------------|-----------|-----------|-----|-----|
| | C-5 | 28.8, 30.2 (t) | 29.4 (t) | 29.7 (t) | (t) | (t) |
| | C-9 | 36.0, 37.8 (t) | 33.2 (t) | 33.2 (t) | (t) | (t) |
| 20 | C-8a | 48.4 (s) | 48.6 (s) | 48.2 (s) | (s) | (s) |
| | C-10 | 43.6, 45.4 (t) | 51.7 (t) | 51.7 (t) | (t) | (t) |
| | NCH ₂ | - | 54.9 (t) | 52.0 (t) | (t) | (t) |
| | OCH ₃ | 55.8 (q) | 55.7 (q) | 55.6 (q) | (q) | (q) |
| | C-12 | 48.8, 50.4 (t) | 57.6 (t) | 57.6 (t) | (t) | (t) |
| 25 | C-6 | 59.3 (d) | 61.4 (d) | 61.7 (d) | (d) | (d) |
| | C-4a | 86.4, 86.6 (d) | 88.3 (d) | 88.4 (d) | (d) | (d) |
| | C-1 | 111.0, 112.1 (s) | 114.3 (s) | 121.8 (d) | | |
| | C-8 | 115.3 (d) | 115.4 (d) | 110.9 (d) | (d) | (d) |
| | C-2 | 128.4, 128.6 (d) | 121.7 (d) | 126.4 (d) | (d) | (d) |
| 30 | C-7 | 126.3 (d) | 127.9 (d) | 127.5 (d) | (d) | (d) |
| | C-12a | 127.4 (s) | 127.3 (s) | 128.8 (s) | (s) | (s) |
| | C-12b | 133.2, 133.4 | 133.7 (s) | 132.8 (s) | (s) | (s) |
| | | (s) | | | | |
| | C-3a | 143.8, 144.2 | 144.0 (s) | 144.0 (s) | (s) | (s) |
| | | (s) | | | | |
| | C-3 | 146.5, 146.9 | 145.2 (s) | 145.7 (s) | (s) | (s) |
| | | (s) | | | | |

weitere 27.4 (t. NCO- 56.6 (t. 56.7 (t.
C CH_2); 27.9 (t. CH_2OH) CH_2OH)
 CH_2COOH);
170.0, 170.4
(s. CON);
173.6, 173.8 (s.
COO)

5

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromabspaltung mit Zink und Calciumchlorid:

| | Substanznr | Eduktnr. | R ₁ | R ₂ | R ₆ | SF, MG |
|----|------------|----------|----------------|----------------|--|---|
| 10 | 112 | 4 | OH | H |  | C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ [273.22] |
| | 73 | 52 | OH | H |  | C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ [312.37] |
| | 74 | 54 | OH | H |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₄ [386.50] |
| | 43 | 42 | OH | H |  | C ₁₉ H ₂₃ NO ₃ [313.40] |
| | 46 | 45 | OH | H |  | C ₂₃ H ₂₅ NO ₃ [363.46] |
| 15 | 72 | 64 | OH | H |  | C ₃₂ H ₄₉ NO ₄ [511.75] |
| | 47 | 44 | =O | |  | C ₂₃ H ₂₃ NO ₃ [361.44] |

20

Eine Lösung von 500 mg Edukt und 1.0 g Calciumchlorid in 50 ml 50 %igem Ethanol wird mit 2.0 g frisch aktiviertem Zinkpulver versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Zink abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und die Restlösung einrotiert. Der Rückstand wird in 100 ml 1 N Salzsäure aufgenommen, mit konzentrierten wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und mit dreimal 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal

mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel. Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 9:1) gereinigt.

| 5 | Substanznr. | Name | Reaktions- | Ausbeute | Smp. |
|----|-------------|---|------------|-------------------------|-------------|
| | | | zeit | | |
| | 112 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol | 1.5 h | 93 % farblose Kristalle | 236 - 240°C |
| | 73 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(cyanomethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol | 3 h | 55 % farblose Kristalle | 68 - 70°C |
| | 74 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(2-morpholinoethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | 3 h | 80 % | |
| | 72 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(1-oxohexadecyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol | 3 h | 84 % farblose Kristalle | |
| 10 | 43 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol | 3 h | 96 % | |

| | | | | |
|----|---|-------|-------------|---------------------------------|
| 46 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol | 3 h | 52 % | |
| 47 | (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-on | 3.5 h | quantitativ | 159 - 162°C orange Kristalle |

¹H-NMR (CDCl₃, [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

| | H-Atom | 112 | 73 | 74 | 43 | 46 |
|----|------------------------|---|---|--|---|--|
| 5 | H-9 | 1.70 (dd) | 1.71 (ddd) | 1.50 (ddd) | 1.54 (ddd) | 1.54 (ddd) |
| | H-9' | 1.70 (dd) | 1.92 - 2.10 | 1.93 - 2.12 | 1.92 - 2.12 | 1.94 - 2.20 |
| | H-5 | 2.05 (ddd) | 1.92 - 2.10 | 1.93 - 2.12 | 1.92 - 2.12 | 1.94 - 2.20 |
| | H-5' | 2.30 (dd) | 2.70 (ddd) | 2.66 (ddd) | 2.60 - 2.75 | 2.71 (ddd) |
| 10 | H-10 | 3.00 - 3.20 | 3.12 (ddd) | 3.16 (ddd) | 2.60 - 2.75 | 3.17 (ddd) |
| | H-10' | 3.00 - 3.20 | 3.38 (ddd) | 3.39 (ddd) | 3.25 (ddd) | 3.40 (ddd) |
| | NCH ₂ | - | 3.58 (s) | 2.40 - 2.66 | 3.16 (d) | 3.68 (s) |
| | OCH ₃ | 3.70 (s) | 3.85 (s) | 3.80 (s) | 3.85 (s) | 3.87 (s) |
| | H-12 | 3.75 (d) | 3.78 (d) | 3.81 (d) | 3.80 (d) | 3.80 (d) |
| 15 | H-12' | 3.90 (d) | 4.17 (d) | 4.17 (d) | 4.08 (d) | 4.13 (d) |
| | H-6 | 4.10 (b) | 4.14 (b) | 4.12 (b) | 4.13 (b) | 4.15 (dd) |
| | H-4a | 4.45 (dd) | 4.60 (b) | 4.58 (b) | 4.61 (b) | 4.66 (b) |
| | H-8 | 5.80 (dd) | 6.00 - 6.04 | 5.98 (dd) | 6.00 (ddd) | 6.01 (ddd) |
| | H-7 | 6.05 (dd) | 6.00 - 6.04 | 6.08 (d) | 6.10 (dd) | 6.12 (dd) |
| 20 | H-1 | 6.65 (AB) | 6.61 - 6.70 | 6.62 (AB) | 6.64 (AB) | 6.66 (AB) |
| | H-2 | 6.55 (AB) | 6.61 - 6.70 | 6.58 (AB) | 6.57 (AB) | 6.50 (AB) |
| | weitere H | - | - | 2.40 - 2.66 (m, 8H, NCH ₂ CH ₂ / Morph- 2/6); 3.68 (t, Morph- 3/5) | 5.12 (dd, 2H, =CH ₂); 5.82 (ddt, 1H, =CH) | 7.20 - 7.39 (m, 5H, Ph) |
| 25 | J _(AB) (Hz) | (5,5') = 13.4 (7,8) = 9.8 (12,12') = 15.1 | (9,9') = 12.7 (10,10') = 14.0 (12,12') = 15.9 | - | (NCH ₂ =CH) = 6.6 (6,7) = 1.2 (6,8) = 4.5 (7,8) = 10.3 (12,12') = 15.4 | (1,2) = 8.2 (5,5') = 15.6 (6,8) = 4.8 (7,8) = 10.2 (9,9') = 13.6 (10,10') = 14.1 (12,12') = 15.3 |

| H-Atom | 72 | 47 |
|-------------------------|--|---|
| H-9 | 1.78 (ddd) | 1.81 (ddd) |
| H-9' | 2.18 (ddd) | 2.16 - 2.48 |
| H-5 | 1.95 (ddd) | 2.16 - 2.48 |
| H-5' | 2.42 (ddd) | 2.77 (dd) |
| H-10 | 2.68 (ddd) | 3.10 - 3.42 |
| H-10' | 3.18 (ddd) | 3.10 - 3.42 |
| NCH ₃ | - | 3.71 (s) |
| OCH ₃ | 3.82 (s) | 3.86 (s) |
| H-12 | 3.93 (d, Konf _A) | 3.81 (d) |
| | 4.41 (d, Konf _B) | |
| H-12' | 4.68 (d, Konf _A) | 4.13 (d) |
| | 5.28 (d, Konf _B) | |
| H-6 | 4.14 (b) | - |
| H-4a | 4.57 (b) | 4.79 (b) |
| H-8 | 5.93 - 6.08 | 7.01 (dd) |
| H-7 | 5.93 - 6.08 | 6.06 (d) |
| H-1 | 6.64 - 6.70, | 6.70 (d) |
| | 6.81 - 6.88 | |
| H-2 | 6.64 - 6.70, | 6.52 (d) |
| | 6.81 - 6.88 | |
| weitere H | 0.89 (t, ω-CH ₃); 1.18 - 1.38 (m, 22H, CH ₂ ⁽⁴⁻¹⁴⁾); 1.48 - 1.65 (m, 4H, CH ₂ ⁽²⁻³⁾); 2.06 (t, 2H, COCH ₃) | 7.21 - 7.46 (m, 5H, Ph) |
| J _(A,B) (Hz) | - | (1,2) = 8.1 (4a,5/5') = 3.8 (4a,8) = 1.9 (5,5') = 17.8, (7,8) = 10.4, (12,12') = 15.6 |

¹³C-NMR (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

| C-Atom | 112 | | | | |
|------------------|-----------|-----|-----|-----|-----|
| C-5 | 30.6 (t) | (t) | (t) | (t) | (t) |
| C-9 | 33.5 (t) | (t) | (t) | (t) | (t) |
| C-8a | 48.1 (s) | (s) | (s) | (s) | (s) |
| C-10 | 46.3 (t) | (t) | (t) | (t) | (t) |
| NCH ₃ | - | | | | |
| OCH ₃ | 55.5 (q) | (q) | (q) | (q) | (q) |
| C-12 | 52.8 (t) | (t) | (t) | (t) | (t) |
| C-6 | 59.7 (d) | (d) | (d) | (d) | (d) |
| C-4a | 86.7 (d) | (d) | (d) | (d) | (d) |
| C-8 | 111.1 (d) | (d) | (d) | (d) | (d) |
| C-7 | 119.5 (d) | (d) | (d) | (d) | (d) |
| C-2 | 121.0 (d) | (d) | (d) | (d) | (d) |

| | | | | | | |
|---|-------|-----------|-----|-----|-----|-----|
| | C-1 | 127.4 (d) | (d) | (d) | (d) | (d) |
| | C-12a | 132.9 (s) | (s) | (s) | (s) | (s) |
| | C-12b | 133.8 (s) | (s) | (s) | (s) | (s) |
| | C-3a | 142.9 (s) | (s) | (s) | (s) | (s) |
| 5 | C-3 | 146.3 (s) | (s) | (s) | (s) | (s) |

weitere C

| C-Atom | | | | | | 47 |
|--------|------------------|-----|-----|-----|-----|---|
| | C-5 | (t) | (t) | (t) | (t) | 32.5 (t) |
| 10 | C-9 | (t) | (t) | (t) | (t) | 36.9 (t) |
| | C-8a | (s) | (s) | (s) | (s) | 48.8 (s) |
| | C-10 | (t) | (t) | (t) | (t) | 51.5 (t) |
| | NCH ₃ | | | | | 56.4 (s) |
| | OCH ₃ | (q) | (q) | (q) | (q) | 55.6 (q) |
| 15 | C-12 | (t) | (t) | (t) | (t) | 57.0 (t) |
| | C-6 | (d) | (d) | (d) | (d) | 194.0 (s) |
| | C-4a | (d) | (d) | (d) | (d) | 87.6 (d) |
| | C-8 | (d) | (d) | (d) | (d) | 111.5 (d) |
| | C-7 | (d) | (d) | (d) | (d) | 126.8 (d) |
| 20 | C-2 | (d) | (d) | (d) | (d) | 144.1 (d) |
| | C-1 | (d) | (d) | (d) | (d) | 121.7 (d) |
| | C-12a | (s) | (s) | (s) | (s) | 129.3 (s) |
| | C-12b | (s) | (s) | (s) | (s) | 138.2 (s) |
| | C-3a | (s) | (s) | (s) | (s) | 143.6 (s) |
| 25 | C-3 | (s) | (s) | (s) | (s) | 146.6 (s) |
| | weitere C | | | | | 126.7 (d, Ph-4); 127.8 (s, Ph-1); 127.9 (d, Ph-2/6); 128.5 (d, Ph-3/5) |

O-TOS-Narwedinoxim (75):

30

Eine Suspension von 1.05 g (3.51 mmol) Narwedinoxim (76,77) in 20 ml absolutem Pyridin wird mit 1.33 g (7.02 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 20 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 100 ml Wasser gegossen und je dreimal mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄, Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃ ⇌ CHCl₃ : MeOH = 9:1), wodurch 1.27 g (80 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 78 - 79°C an 75 erhalten werden.

35

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

40

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.55 - 1.65, 1.80 - 1.95 (2* m, 2H, H-9/9' Konformerer A/B); 2.05 - 2.25 (m, 1H.

H-5_{Konformeres A/B}; 2.40, 2.43 (2* s, 6H, NCH₃, Ph-CH₃); 2.50 - 2.70 (m, 1H, H-5'_{Konformeres A/B}); 2.95 - 3.25 (m, 1H, H-10_{Konformeres A/B}); 3.60, 3.85 (m, 2H, H-10'/12_{Konformeres A/B}); 4.00 - 4.25 (m, 1H, H-12'_{Konformeres A/B}); 4.55 (b, 1H, H-4a_{Konformeres A/B}); 6.15, 7.10 (2* d, 1H, H-8_{Konformeres A/B}); 6.40, 7.65 (2* d, 1H, H-7_{Konformeres A/B}); 6.50 - 6.70 (m, 2H, H-1/2_{Konformeres A/B}); 7.20 - 7.35 (m, 2H, Ph-3/5_{Konformeres A/B}); 7.75 - 7.90 (m, 2H, Ph-2/6_{Konformeres A/B})

¹³C-NMR (DMSO-d₆; δ (ppm)): 21.1 (q, Ph-CH₃); 23.9 (t, C-5); 31.6 (t, C-9); 40.6 (q, NCH₃); 48.7 (s, C-8a); 52.9 (t, C-10); 55.5 (q, OCH₃); 59.2 (t, C-12); 84.3 (d, C-4a); 111.9 (d, C-2); 118.6, 121.6 (d, C-8_{Konformeres A/B}); 125.5, 128.0 (d, C-7_{Konformeres A/B}); 128.4 (d, Ph-2/6); 130.0 (d, Ph-3/5); 131.8 (s, C-12a); 136.1 (s, Ph-1); 137.5 (s, C-12b); 138.7 (d, C-1); 143.1 (s, C-3a); 145.4 (s, C-3); 145.8 (s, Ph-4); 159.8 (s, C-6)

rac., (-)- und (+)-O-Methylnarwedinoxim (78, 79):

Eine Lösung von 300 mg (1.05 mmol) Narwedine in 10 ml Ethanol wird mit 88 mg (1.05 mmol) O-Methylhydroxylamin und 53 mg (0.53 mmol) Kaliumhydrogencarbonat versetzt und für 4 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 50 ml 1 N Salzsäure aufgenommen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft, wodurch quantitativ zähe amorphe Substanz (mit den Drehwerten α_D²⁰[CHCl₃] = -152° für 78 bzw. α_D²⁰[CHCl₃] = +108° für 79) an 78/79 erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.70 (ddd, 1H, H-9); 2.20 (ddd, 1H, H-9'); 2.30 - 2.45 (m, 1H, H-5); 2.40 (s, 3H, NCH₃); 2.70 (ddd, 1H, H-5'); 3.00 - 3.35 (m, 2H, H-10/10'); 3.65, 3.70, 4.00, 4.10 (4* d, 2H, H-12_{Konformeres A/B}/12'_{Konformeres A/B}); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.85, 3.90 (2* s, 3H, N-OCH₃_{Konformeres A/B}); 4.60 (b, 1H, H-4a); 6.15, 6.20, 6.75 (s, d, d, 2H, H-7/8_{Konformeres A/B}); 6.55 - 6.70 (m, 2H, H-1/2)

Narwedininimin (80):

Eine Lösung von 100 mg (0.35 mmol) Narwedin in 10 ml 7 N methanolischem Ammoniak wird im Glasautoklaven für 10 Stdn. auf 100°C erhitzt. Anschließend wird der überschüssige Methanol abrotiert, wodurch quantitativ farblose Kristalle vom Schmp. 105 - 110°C an **80** erhalten werden.

5 DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃ [Bildung von Narwedin und Zersetzungsprodukten während der Messung];

10 δ (ppm): 1.80 (ddd, 1H, H-9); 2.00 - 2.35 (m, 2H, H-5/9'); 2.45 (s, 3H, NCH₃); 2.80 (ddd, 1H, H-5'); 3.00 - 3.35 (m, 2H, H-10/10'); 3.70 (d, 1H, H-12); 3.80 (s, 2H, OCH₃); 4.05 (d, 1H, H-12'); 4.65 (b. 1H, H-4a); 6.15 (d, 1H, H-8); 6.45 (d, 1H, H-7); 6.55 - 6.70 (m, 2H, H-1/2)

rac., (+)- oder (-)-Narwedinoxim (76, 77):

1.0 g (3.51 mmol) Narwedine, 266 mg (3.86 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 193 mg (1.93 mmol) Kaliumhydrogencarbonat werden in 30 ml 96 %igem Ethanol auf Rückfluß erhitzt. Nach 3 Std. wird das Reaktionsgemisch einrotiert, der Rückstand in 50 ml 2 N Salzsäure aufgenommen und mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak das Produkt gefällt. Nach kristallisieren über Nacht wird eine erste Fraktion von 0.81 g (81 % d. Th.) erhalten. Durch Extrahieren der Mutterlauge mit dreimal 30 ml Essigsäureethylester wird eine zweite Fraktion erhalten, wodurch quantitativ farblose Kristalle vom Schmp. 170 - 171 °C an 76, 77 erhalten werden.

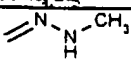
| | $\alpha_D^{20}[\text{CHCl}_3]$ | ee nach CE* |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| * CE = Kapillar Elektrophorese | | |
| (-)-Narwedinoxim (77) | -79° | 20 % |
| (+)-Narwedinoxim (76) | +126° | 12 % |

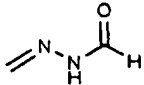
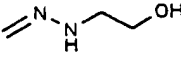
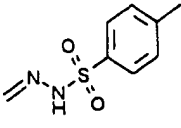
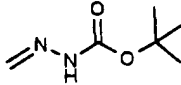
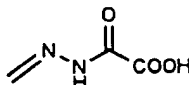
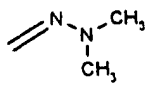
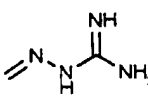
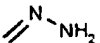
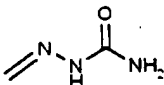
DC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

¹H-NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.70 (dd, 1H, H-9, $J_{(9,9')} = 13.4$ Hz); 2.20 (ddd, 1H, H-9', $J_{(9,9')} = 13.4$ Hz); 2.40 (s, 3H, NCH_3); 2.45 (dd, 1H, H-5, $J_{(5,5')} = 16.9$ Hz); 3.10 (m, 2H, H-5', $J_{(5,5')} = 16.9$ Hz); 3.30 (ddd, 1H, H-10, $J_{(10,10')} = 14.2$ Hz); 3.75 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 3.85 (dd, 1H, H-10', $J_{(10,10')} = 14.2$ Hz); 4.10 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 16.0$ Hz); 4.65 (b, 1H, H-4a); 6.20 (b, 2H, H-7/8); 6.55 - 6.65 (m, 2H, H-1/2)

¹³C-NMR ($\text{DMSO}-d_6$; δ (ppm)): 22.3 (t, C-5); 32.8 (t, C-9); 41.2 (q, NCH_3); 48.7 (s, C-8a); 53.1 (t, C-10); 55.5 (q, OCH_3); 59.5 (t, C-12); 85.9 (d, C-4a); 111.6 (d, C-8); 121.1 (d, C-2); 122.5 (d, C-7); 129.5 (s, C-12a); 130.7 (d, C-1); 132.5 (s, C-12b); 143.1 (s, C-3a); 145.8 (s, C-3); 150.1 (s, C-6)

Umsetzung von Narwedine mit Hydrazinen und Hydraziden:

| Substanznr. | Rest R ₁ , R ₂ | Name | Summenformel, MG |
|-------------|---|---|---|
| 81 |  | 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on-2-Methylhydrazone | $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ [313.40] |

| | | | |
|----|---|--|--------------------------------|
| 84 |  | Ameisensäure-2-(4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-yliden)hydrazid | $C_{18}H_{21}N_3O_3$ [327.39] |
| 83 |  | 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on 2-(2-Hydroxyethyl)hydrazon | $C_{19}H_{22}N_3O_3$ [343.43] |
| 86 |  | 4-Methylbenzolsulfonsäure-2-(4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-yliden)hydrazid | $C_{24}H_{27}N_3O_4S$ [453.56] |
| 85 |  | Pyrokohlensäure-t-butylester-2-(4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-yliden)hydrazid | $C_{22}H_{29}N_3O_4$ [399.49] |
| 89 |  | Pyrokohlensäure-2-(4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-yliden)hydrazid | $C_{19}H_{21}N_3O_3$ [371.40] |
| 82 |  | 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on 2,2-Dimethylhydrazon | $C_{19}H_{23}N_3O_2$ [327.43] |
| 88 |  | 2-(4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-yliden)-hydrazincarboximidamid | $C_{18}H_{23}N_5O_2$ [341.42] |
| 90 |  | 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on Hydrazon | $C_{17}H_{21}N_3O_2$ [299.38] |
| 87 |  | Carbaminsäure-2-(4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-yliden)hydrazid | $C_{18}H_{22}N_4O_3$ [342.40] |

Methode: Eine Lösung von 500 mg (1.75 mmol) Narwedine und 1.1 bis 1.2 Äquivalenten N-Alkylhydrazon bzw. Säurehydrazid in 10 ml Ethanol wird mit 0.25 Äquivalenten (43 mg, 0.44 mmol) konzentrierter Schwefelsäure versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 50 ml 1 N Salzsäure aufgenommen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und der entstandene Niederschlag abgesaugt oder die wäßrige Phase dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Der Niederschlag wird bei 50°C / 50 mbar getrocknet, die vereinigten

organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

5

10

15

| Substanznr. | Reagens; äqu. H_2SO_4 | Reaktions- zeit | Ausbeute | Smp. |
|-------------|---|--------------------|---|---|
| 81 | Methylhydrazin; 0.25 | 4 h | 76 % gelbe Kristalle | 97 - 99°C |
| 84 | Ameisensäurehydrazid; 0.0 | 48 h | 63 % gelbe Kristalle | 145 - 148°C |
| 83 | 2-Hydrazinoethanol; 0.0 | 30 h | 61 % gelbe Kristalle | 100 - 105°C |
| 86 | p-Toluolsulfon- säurehydrazid; 0.25 | 6 h | 97 % farblose Kristalle | 210 - 212°C |
| 85 | t-Butylcarbazat; 0.25 | 4 h | quantitativ farblose Kristalle | Umwandlung bei 155 - 160°C. Zersetzung > 200°C |
| 89 | Oxalsäureethylester- hydrazid; 0.25 | 30 h | 64 % gelbe Kristalle | 189 - 191°C |
| 82 | N,N-Dimethylhydrazin; 0.25 | 12 h | 78 % ölige Substanz | - |
| 88 | Aminoguanidin Hydrogencarbonat; 0.0 | 20 h | quantitativ gelbe Kristalle | 112 - 113°C |
| 90 | 10 Äqu. Hydrazinhydrat; 2.5 | 2 h | 94 % ölige Substanz | - |
| 87 | Semicarbazid Hydrochlorid; 0.5 Äqu. KHCO_3 | 4 h | 88 % farblose Kristalle (Lit. [] % d. Th.) | Zersetzung ab 225°C (Lit. [] Zers. ab °C) |

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , [* in DMSO-d_6]; δ (ppm)):

| H-Atom | 81 | 84 | 83 | 86 | 85 |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| H-9 | 1.75 (ddd) | 1.70 (dd) | 1.70 (ddd) | 1.80 (ddd) | 1.70 (ddd) |
| H-9' | 2.10 - 2.35 | 2.20 (dd) | 2.20 (ddd) | 2.15 (ddd) | 2.20 (ddd) |
| H-5 | 2.10 - 2.35 | 2.50 (dd) | 2.35 (dd) | 2.50 (b) | 2.35 - 2.45 |
| H-5' | 2.90 - 3.30 | 3.00 - 3.30 | 2.70 (ddd) | 3.15 (dd) | 2.75 (ddd) |
| H-10 | 2.90 - 3.30 | 3.00 - 3.30 | 3.00 - 3.40 | 3.25 - 3.45 | 3.00 - 3.35 |
| H-10' | 2.90 - 3.30 | 3.40 (dd) | 3.00 - 3.40 | 3.25 - 3.45 | 3.00 - 3.35 |
| NCH_3 | 2.45 (s) | 2.45 (s) | 6.65 (s) | 2.40 (s) | 2.40 (s) |
| OCH_3 | 3.85 (s) | 3.85 (s) | 3.80 (s) | 4.10 (s) | 3.80 (s) |
| H-12 | 3.70 (d) | 3.70 (d) | 3.68 (d) | 3.58 (d) | 3.70 (d) |
| H-12' | 4.10 (d) | 4.05 (d) | 4.07 (d) | 4.30 (d) | 4.10 (d) |
| H-4a | 4.70 (b) | 4.70 (b) | 4.70 (b) | 4.60 (b) | 4.15 (b) |
| H-8 | 5.96 (d) | 6.10 - 6.40 | 6.16 (d) | 6.00 (d) | 6.35 (d) |
| H-7 | 6.98 (dd) | 6.10 - 6.40 | 5.98 (dd) | 6.32 (d) | 6.20 (dd) |
| H-1/2 | 6.48 - 6.68 | 6.50 - 6.70 | 6.55 - 6.65 | 6.55 - 6.78 | 6.55 - 6.70 |

20

25

30

| | | | | | |
|----------------------------|---|---|--|---|--|
| weitere H | 2.50 (s, 3H, N- NCH ₃); Konformeres B: 5.80 - 6.06 (m, 2H, H-7/8) | 8.65 (b, 1H, CHO); 10.40 (b, 1H, tauscht D ₂ O, NH) | 3.00 - 3.40 (m, 6H, H-10/10'; N-CH ₂ -CH ₂ -O); Konformeres B: 4.07, 4.14 (2* d, 2H, H- 12/12'); 6.38 (dd, 1H, H-8); 6.70 (dd, 1H, H-7) | 3.70 (s, 3H, PhCH ₃); 7.36 (d, 2H, Ph-3/5); 7.76 (d, 2H, Ph-2/6) | 1.50 (s, 9H, C(CH ₃) ₃); 7.70 (b, 1H tauscht D ₂ O, NH) |
| J _(A,B) (Hz) | (7,8) = 10.2 | (12,12') = 14.2 | (7,8) = 14.4; (12,12') = 15.2; (12 _B ,12 _{B'}) = 7.2 | (7,8) = 10.2; (12,12') = 16.0 | (7,8) = 8.9; (12,12') = 13.4 |

5

| H-Atom | 89 | 82 | 88 | 90 | 87 |
|----------------------------|--|--|---|--|--|
| H-9 | 1.85 (ddd) | 1.80 (ddd) | 1.65 (dd) | 1.70 (dd) | 1.65 (dd) |
| H-9' | 2.30 (ddd) | 2.20 (ddd) | 2.00 - 2.40 | 2.15 - 2.40 | 2.20 (ddd) |
| H-5 | 2.75 (dd) | 2.35 2.50 | 2.00 - 2.40 | 2.15 - 2.40 | 2.50 (dd) |
| H-5' | 3.05 - 3.35 | 2.75 (ddd) | 2.75 (ddd) | 2.65 (ddd) | 2.70 (dd) |
| H-10 | 3.05 - 3.35 | 3.00 - 3.35 | 2.95 (dd) | 3.05 (ddd) | 2.95 - 3.20 |
| H-10' | 3.05 - 3.35 | 3.00 - 3.35 | 3.10 - 3.30 | 3.25 (ddd) | 2.95 - 3.20 |
| NCH ₃ | 2.45 (s) | 2.55 (s) | 2.25 (s) | 2.40 (s) | 2.35 (s) |
| OCH ₃ | 3.85 (s) | 3.85 (s) | 3.70 (s) | 3.80 (s) | 3.75 (s) |
| H-12 | 3.75 (d) | 3.70 (d) | 3.58 (d) | 3.70 (d) | 3.55 - 3.70 |
| H-12' | 4.10 (d) | 4.10 (d) | 4.06 (d) | 4.08 (d) | 3.95 - 4.15 |
| H-4a | 4.70 (b) | 4.65 (b) | 4.58(b) | 4.20 (b) | 4.60 (b) |
| H-8 | 6.05 (d) | 6.15 - 6.40 | 6.00 - 6.15 | 6.05 (d) | 5.95 (d) |
| H-7 | 6.95 (d) | 6.15 - 6.40 | 6.00 - 6.15 | 6.20 (d) | 6.90 (d) |
| H-1/2 | 6.60 - 6.75 | 6.55 - 6.75 | 6.55, 6.68 (AB) | 6.55 - 6.70 | 6.50 - 6.65 |
| weitere H | | 2.40, 2.50 (2*s, 6H, N(CH ₃) ₂) | 5.55 - 5.90 (b, 4H tauschen D ₂ O, NH); Konformeres B: 6.95 (d, 1H, H-7) | 5.30 (b, 2H tauschen D ₂ O, NH ₂); Konformeres B: 6.35 (d, 1H, H- 8); 6.95 (d, 1H, H-7) | Konformeres B: 3.55 - 3.70 (m, 1H, H-12 _{AB}); 3.95 - 4.15 (m, 1H, H-12' _{AB}); 4.65 (b, 1H, H- 4a _B); 6.10 (s, 1H, H-8 _B); 6.50 - 6.65 (m, 3H, H- 1/2/7 _B) |
| J _(A,B) (Hz) | (5,5') = 17.8; (7,8) = 10.5; (9,9') = 13.7; (12,12') = 15.4 | (12,12') = 16.0 | (1,2) = 8.2; (12,12') = 15.3 | (12,12') = 15.1 | (5,5') = 16.9 (7 _A ,8 _A) = 9.8 |

25

¹³C-NMR (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

- 5 **86:** 24.8 (t, C-5); 31.7 (t, C-9); 41.2 (q, NCH₃); 53.0 (t, C-10); 47.8 (s, C-8a); 55.5 (q, OCH₃); 58.8 (t, C-12); 85.5 (d, C-4a); 111.9 (d, C-8); 122.3 (d, C-2); 125.0 (d, C-7); 125.2 (s, Ph-1); 127.5 (d, Ph-2/6); 129.5 (d, Ph-3/5); 132.2 (d, C-1); 132.3 (s, C-12a); 136.2 (s, C-12b); 143.3 (s, C-3a); 143.8 (s, Ph-4); 145.8 (s, C-3); 149.8 (s, C-6)
- 10 **85 *:** 24.5 (t, C-5); 28.1 (q, C(CH₃)₃); 32.4 (t, C-9); 41.2 (q, NCH₃); 48.2 (s, C-8a); 53.1 (t, C-10); 55.5 (q, OCH₃); 59.3 (t, C-12); 79.4 (s, C(CH₃)₃); 86.0 (d, C-4a); 111.7 (d, C-8); 121.5 (d, C-2); 125.5 (d, C-7); 131.2 (d, C-1); 128.5 (s, C-12a); 132.5 (s, C-12b); 143.3 (s, C-3a); 145.6 (s, C-3); 145.8 (s, C-6); 153.0 (s, CO)

(-)-Alkylgalanthaminium-halogenid

| Produkt | Summenformel | Bezeichnung | R |
|---------|------------------------------------|--|---|
| | $C_{21}H_{31}BrNO_3$ [401,95] | (-)-Pentylgalanthaminium-bromid | |
| 91 | $C_{21}H_{33}ClN_2O_3$ [358,49] | (-)-2-Dimethylaminoethylgalanthaminium-chlorid | |
| 92 | $C_{21}H_{32}ClN_2O_3$ [419,97] | (-)-2-Pyrrolidin-N-ethylgalanthaminium-chlorid | |
| 93 | $C_{23}H_{33}ClN_2O_3$ [435,97] | (-)-2-Morpholin-N-ethylgalanthaminium-chlorid | |
| 94 | $C_{23}H_{34}ClN_2O_3$ [434,0] | (-)-2-Piperidin-N-ethylgalanthaminium-chlorid | |
| 95 | $C_{23}H_{36}ClN_2O_3$ [448,03] | (-)-3-Piperidin-N-propylgalanthaminium-chlorid | |
| | $C_{23}H_{33}BrNO_3$ [407,33] | (-)-Allylgalanthaminium-bromid | |

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

800 mg (2.78 mmol) (-)-Galanthamin und 3,84 g (27.8 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 100 ml Aceton vorgelegt. Nach der Zugabe von 1,5 Äquivalenten Halogenid und einer Spatelspitze Kaliumiodid wurde das Reaktionsgemisch 24-36 Stunden unter Rückfluß gerührt. Dann wurde Kaliumcarbonat abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand wurde schließlich durch Säulenchromatographie in Gemisch von Trichlormethan und ammoniakalischem Methanol (9:1) gereinigt.

DC: CHCl_3 :MeOH (10% NH_3) = 9 : 1

| Produkt | Ausbeute [% d. Th.] | * α_D (25°C, c = 1) | Schmelzpunkt [°C] |
|---------|---------------------|----------------------------|-------------------|
| 91 | 71 | -83,7° | 130-132 |
| 92 | 72 | -46,6° | 148-150 |
| 93 | 43 | -62,5° | 120-125 |
| 94 | 94 | -52,3° | 225-229 |
| 95 | 48 | -70,8° | 136-140 |
| | 70 | -71,5° | 126-131 |
| | 41 | -74,3° | 188-192 |

¹H-NMR [DMSO-d₆; δ (ppm)]:

| Proton | 91 | 92 | 93 |
|---------------------------------|---|--|--|
| H ₃ -5 | 2,10; m | 2,00; m | 2,00; m |
| H ₃ -1 | 2,20; m | 2,30; m | 2,20; m |
| H ₃ -5 | 2,30; m | 2,45; m | 2,50; m |
| CH ₃ -N ₂ | 3,50; s | 2,85; s | 3,00; s |
| H ₃ -1 | 2,70; br.d | 2,50; m | 2,90; m |
| H ₃ -6 | 4,25; m | 3,10; m | 3,50; m |
| H ₃ -6 | 4,30; m | 3,25; m | 3,60; m |
| H ₃ -8 | 4,90; br.d | 4,50; br.d | 4,15; br.d |
| CH ₃ -O- | 3,85; s | 3,80; s | 3,80; s |
| H ₃ -8 | 5,25; br.d | 5,05; br.d | 5,10; br.d |
| H-12a | 4,70; t | 4,70; t | 4,70; t |
| H-2 | 4,20; m | 3,90; m | 3,90; m |
| H-3 | 6,15; dd | 5,95; dd | 6,05; dd |
| H-4 | 6,45; d | 6,20; d | 6,20; d |
| H-9 | 6,70; d | 6,80; d | 6,75; d |
| H-10 | 7,10; d | 6,90; d | 6,85; d |
| diverse H | 0,95 (t, 3H, CH ₃ -) | 3,35 (s, 6H, 2 x CH ₃ -*) | 1,75 (m, 4H, 2 x CH ₃ -*) |
| | 1,35-1,50 (m, 4H, 2 x -CH ₂ -) | CH ₃ -N ₂ - | 2,50-2,60 (m, 6H, 2 x -CH ₂ -N ₂ -*) |
| | 1,70 (m, 2H, -CH ₂ -) | 3,40 (t, 2H, -CH ₂ -N ₂ -) | 2,55 (m, 2H, -CH ₂ -N ₂ -) |
| | 2,0 (t, 2H, -N-CH ₂ -) | 3,90 (t, 2H, -N-CH ₂ -) | 3,0-3,20 (m, 6H, 3 x -O-CH ₂ -*) |
| | | | * ¹ Morpholin |
| | | * ¹ Pyrolidin | |



| Proton | 94 | 95 |
|---------------------|--|--|
| H _a -5 | 2,00; m | 1,45; m |
| H _a -1 | 2,20; m | 2,00; m |
| H _a -5 | 2,50; m | 2,15; m |
| CH ₃ -N- | 3,15; s | 2,85; s |
| H _b -1 | 2,65; br.d | 2,45; br.d |
| H _b -6 | 3,00; m | 3,30; m |
| H _b -6 | 3,10; m | 3,60; m |
| H _b -8 | 5,15; br.d | 4,45; br.d |
| CH ₃ -O- | 3,85; s | 3,80; s |
| H _c -8 | 5,40; br.d | 5,05; br.d |
| H-12a | 4,65; t | 4,65; t |
| H-2 | 4,15; m | 4,10; m |
| H-3 | 6,15; dd | 5,95; dd |
| H-1 | 6,40; d | 6,20; d |
| H-9 | 6,70; d | 6,75; d |
| H-10 | 7,05; d | 6,85; d |
| diverse H | 1,40-1,60 (m, 6H, 3 x -CH ₂ -*) | 1,50-1,65 (m, 6H, 3 x -CH ₂ -*) |
| | 2,40 (m, 4H, 2 x -CH ₂ -N-*) | 2,50 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -) |
| | 2,95 (m, 2H, -N-CH ₂ -CH ₂ -N-*) | 3,10-3,45 (m, 6H, 3 x -CH ₂ -N-*) |
| | 4,35 (m, 2H, -N-CH ₂ -CH ₂ -N-*) | 3,75 (t, 2H, -N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -) |
| | *' Piperidin | *' Piperidin |

¹³C-NMR [DMSO-d₆; δ (ppm)]:

| C-Atom | 91 | 92 | 93 |
|---------------------|---|--------------------------------|---|
| C-1 | 27,9; t | 30,8 | 28,0; t |
| C-5 | 29,6; t | 31,9 | 30,6; t |
| CH ₃ -N- | 46,2; q | 43,6 | 52,8; q |
| C-4a | 46,2; s | 45,9 | 45,9; s |
| C-6 | 60,1; t | 49,2 | 50,2; t |
| CH ₂ -O | 55,7; q | 55,6 | 66,0; q |
| C-8 | 60,1; t | 60,1 | 59,7; t |
| C-2 | 60,8; d | 59,5 | 59,7; d |
| C-12a | 88,0; d | 86,6 | 86,8; d |
| C-3 | 112,0; d | 112,0 | 111,8; d |
| C-4 | 124,9; d | 123,9 | 123,8; d |
| C-9 | 130,0; d | 125,1 | 124,8; d |
| C-10 | 132,3; d | 129,8 | 130,0; d |
| C-8a | 116,0; s | 118,0 | 117,5; s |
| C-11b | 132,3; s | 132,6 | 132,5; s |
| C-11a | 146,0; s | 145,4 | 145,5; s |
| C-11 | 146,1; s | 146,3 | 146,2; s |
| diverse C | 13,5 (q, CH ₃ -) | 27,1 (t, C-3* u. C-4*) | 51,8 (t, -N-CH ₂ -CH ₃ -) |
| | 21,9 (t, CH ₃ -CH ₂ -) | 53,4 (t, C-2* u. C-5*) | 55,4 (t, 2 x -CH ₃ -N-*) |
| | 21,9 (t, CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -) | 65,0 (t, -CH ₂ -N-) | 58,5 (t, -N-CH ₂ -CH ₃ -) |
| | 22,3 (t, -N-CH ₂ -CH ₂ -) | 65,9 (t, -N-CH ₂ -) | 60,1 (t, 2 x -O-CH ₂ -*) |
| | 60,1 (t, -N-CH ₂ -CH ₂ -) | *) Pyrrolidin | *) Morpholin |

| C-Atom | 94 | 95 |
|---------------------|---|---|
| C-1 | 25,9; t | 30,8; t |
| C-5 | 30,0; t | 40,0; t |
| CH ₂ -N- | 46,6; q | 45,9; q |
| C-4a | 46,6; s | 54,8; s |
| C-6 | 53,8; t | 55,6; t |
| CH ₂ -O- | 56,2; q | 55,6; q |
| C-8 | 60,8; t | 59,6; t |
| C-2 | 61,4; d | 59,9; t |
| C-12a | 88,5; d | 86,7; d |
| C-3 | 112,4; d | 112,0; d |
| C-4 | 123,4; d | 123,9; d |
| C-9 | 125,4; d | 125,0; d |
| C-10 | 129,8; d | 125,0; d |
| C-8a | 117,6; s | 130,0; s |
| C-11b | 133,0; s | 132,5; s |
| C-11a | 146,1; s | 145,4; s |
| C-11 | 146,4; s | 146,4; s |
| diverse C | 23,1 (t, C-4*) | 19,3 (t, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N-) |
| | 23,9 (t, C-3* u. C-5*) | 23,5 (t, C-4*) |
| | 21,7 (t, -N-CH ₂ -CH ₂ -N-) | 25,0 (t, C-3* u. C-5*) |
| | 54,5 (t, C-2* u. C-6*) | 53,6 (t, C-2* u. C-6*) |
| | 60,8 (t, -N-CH ₂ -CH ₂ -N-) | |
| | *) Piperidin | *) Piperidin |

(+)-Alkylgalanthaminium-halogenid

| Produkt | Summenformel | Bezeichnung | R |
|---------|------------------------------------|--|---|
| 96 | $C_{23}H_{32}ClN_2O_4$ [435,97] | (-)-2-Morpholin-N-ethylgalanthaminium-chlorid |  |
| 97 | $C_{23}H_{36}ClN_2O_3$ [448,03] | (-)-3-Piperidin-N-propylgalanthaminium-chlorid |  |

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

800 mg (2,78 mmol) (-)-Galanthamin und 3,84 g (27,8 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 100 ml Aceton vorgelegt. Nach der Zugabe von 1,5 Äquivalenten Halogenid und einer Spatelspitze Kaliumiodid wurde das Reaktionsgemisch 24-36 Stunden unter Rückfluß gerührt. Dann wurde Kaliumcarbonat abgesaugt und das
5 Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand wurde schließlich durch Säulenchromatographie in Gemisch von Trichlormethan und ammoniakalischem Methanol (9:1) gereinigt.
DC: CHCl_3 :MeOH (10% NH_3) = 9 : 1

| Produkt | Ausbeute [% d. Th.] | $\alpha_D(25^\circ\text{C}, c = 1)$ | Schmelzpunkt [°C] |
|---------|---------------------|-------------------------------------|-------------------|
| 96 | 44 | +48,6° | 185-190 |
| 97 | 65 | +64,0° | 118-124 |

N-Propargyl-galanthaminiumbromid (99)

IR (KBr): 3489 s br; 3218 s; 3014 w; 2915 s br; 2133 w; 1619 s; 1507 m; 1440 s; 1274 s; 1203 m; 1070 s;
 1012 m; 951 m; 865 w; 791 s cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 6,95 (m, 2H); 6,12 (m, 2H); 5,08 (d, 1H); 4,70 (m, 2H); 4,46 (m, 2H); 4,29 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,69 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,41 (m, 2H); 2,20 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 148,1 (s); 147,9 (s); 134,5 (s); 130,2 (d); 127,7 (d); 127,0 (d); 119,4 (q); 114,7 (d); 89,6 (d); 85,0 (d); 72,6 (s); 67,5 (t); 63,3 (t); 62,4 (d); 61,0 (t); 58,1 (q); 48,1 (s); 46,3 (q); 33,5 (t); 31,3 (t).

N-Acetamido-galanthaminiumbromid (100)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6,95 (m, 2H); 6,13 (m, 2H); 5,18 (d, 1H); 4,70-4,28 (m, 7H); 3,83 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 2,50 (d, 1H); 2,39 (d, 1H); 2,18 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 168,7 (s); 148,2 (s); 148,0 (s); 134,7 (s); 130,2 (d); 128,2 (d); 127,2 (d); 119,5 (s); 114,8 (d); 89,7 (d); 68,3 (t); 64,0 (t); 62,5 (d); 59,6 (t); 58,2 (q); 48,2 (q); 33,5 (t); 31,3 (t); 18,9 (q).

(-)-Galanthamin-N-oxid (98):

1.5 g (4.08 mmol) (-)-Galanthaminhydrobromid werden in 50 ml Wasser gelöst, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak ausgefällt und mit dreimal 25 ml Trichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird auf 30 bis 50 ml eingeeengt und mit 1.4 g (4.08 mmol) 50 %iger Metachlorperbenzoesäure versetzt. Nach 30 min. wird das Reaktionsgemisch eingedampft und auf eine Nutschensäule aufgegeben. Mit Trichlormethan wird nun der Großteil der Metachlorperbenzoesäure abgetrennt, dann wird mit Trichlormethan : Methanol = 1:1 das N-Oxid herausgewaschen. Die weitere Reinigung des N-Oxides erfolgt über MPLC (60 g SiO_2 , LM: CHCl_3 : MeOH = 2:1), wodurch quantitativ farblose Kristalle mit einem Schmp. von 80 - 85°C und einem Drehwert von $\alpha_D^{26}[\text{MeOH}] = -102.9^\circ$ an 98 erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 8:2

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$; δ (ppm)): 1.75 - 1.95 (m, 1H, H-9); 2.00 - 2.40 (m, 3H, H-5/5'/9'); 2.95 (s, 3H, NCH_3); 3.30 - 3.75 (m, 2H, H-10/10'); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 4.10 (b, 1H, H-12); 4.35 (d, 1H, H-12'); 4.60 (b, 1H, H-6); 4.95 (breites d, 1H, H-4a); 5.90 (dd, 1H, H-8); 6.15 (b, 1H, H-7); 6.75 - 6.90 (m, 2H, H-1/2)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$; δ (ppm)): 31.2 (t, C-5); 34.3 (t, C-9); 45.6 (s, C-8a); 52.5 (q, NCH_3); 55.5 (q,

OCH₃); 59.5 (d, C-6); 69.0 (t, C-10); 73.9 (t, C-12); 86.6 (d, C-4a);
112.0 (d, C-8); 120.0 (s, C-12a); 122.9 (d, C-7); 125.1 (d, C-2); 130.3
(d, C-1); 132.0 (s, C-12b); 144.9 (s, C-3a); 146.5 (s, C-3)

(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-12-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-
ef][2]benzazepin-6-ol (102):

Eine Suspension von 450 mg (1.19 mmol) 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-12-
oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on (101) in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C
mit 3.6 ml (3.6 mmol) 1 N L-Selectrid Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Min. wird mit 5 ml
Wasser : Tetrahydrofuran 1:1 hydrolysiert. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der
Rückstand in 80 ml 2 N Salzsäure aufgenommen und 1 Std. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird
dreimal mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit
gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft.
wodurch quantitativ Rohprodukt erhalten wird, das durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel,
Laufmittel: CHCl₃ : MeOH = 9:1) gereinigt wird, wodurch quantitativ farblose Kristalle vom Schmp. 188 -
189°C an 102 erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.73 (ddd, 1H, H-9, J_(9,9') = 15.1 Hz); 2.03 (ddd, 1H, H-9', J_(9,9') = 15.1
Hz); 2.27 (ddd, 1H, H-5, J_(5,5') = 14.3 Hz); 2.64 (ddd, 1H, H-5', J_(5,5') =
14.3 Hz); 3.18 (s, 3H, NCH₃); 3.19 (ddd, 1H, H-10, J_(10,10') = 14.8 Hz);
3.75 (ddd, 1H, H-10', J_(10,10') = 14.8 Hz); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 4.10 (b,
1H, H-6); 4.69 (b, 1H, H-4a); 5.48 (d, 1H, H-8, J_(7,8) = 10.0 Hz); 5.88
(dd, 1H, H-7, J_(7,8) = 10.0 Hz); 7.10 (s, 1H, H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 29.8 (t, C-5); 34.1 (q, NCH₃); 38.2 (t, C-9); 48.3 (s, C-8a); 48.8 (t, C-
10); 56.3 (q, OCH₃); 60.9 (d, C-6); 89.9 (d, C-4a); 113.8 (s, C-1); 118.0
(d, C-8); 123.3 (s, C-12a); 126.3 (d, C-7); 130.8 (d, C-2); 132.1 (s, C-
12b); 144.8 (s, C-3); 146.2 (s, C-3a); 165.1 (s, C-12)

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 29.8 (t, C-5); 34.1 (q, NCH₃); 38.2 (t, C-9); 48.3 (s, C-8a); 48.8 (t, C-10); 56.3 (q, OCH₃); 60.9 (d,
C-4a); 113.8 (s, C-1); 118.0 (d, C-8); 123.3 (s, C-12a); 126.3 (d, C-7); 130.8 (d, C-2); 132.1 (s, C-
12b); 144.8 (s, C-3); 146.2 (s, C-3a); 165.1 (s, C-12)

Herstellung der Produkte 105, 107

Methode: Eine Mischung von 500 mg (1.42 mmol) N-Demethylbromgalanthamin (4), 391 mg (2.84 mmol) Kaliumcarbonat und 272 mg (1.70 mmol) Kaliumjodid wird in einer Reibschale gut zermahlen und verrieben. Anschließend wird die Mischung in 20 ml absolutem Aceton mit 1.2 Äquivalenten Halogenidreagens versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 100 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit Essigsäureethylester gewaschen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und entweder der Niederschlag abgesaugt oder dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Der Niederschlag wird bei 50°C/50 mbar getrocknet, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4 , Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$). DC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

105:

Edukt: (4) und (136). Ausbeute: 62.3 % d.Th. farbloser Schaum.

^1H -NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 2.36-1.36 (m, 12 H); 2.62 (ddd, 1H); 2.89 - 3.35 (m, 7H); 3.60 (2H, m), 3.80 (s, 3H); 3.85 (d, 1H); 4.10 (dd, 1H); 4.29 (H, b), 4.48 (d, 1H); 4.56 (b, 1H), 5.90 - 6.05 (m, 2H); 6.85-6.69 (4H, m), 7.23 (2H, m)

107:

Edukt: (4) und (137). Ausbeute: 44.9% d.Th. farbloser Schaum.

^1H -NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.65-1.85 (4H, m), 2.20-1.90 (m, 6H); 2.60-2.28 (2H, m) 2.62 (ddd, 1H); 2.89 - 3.35 (m, 5H); 3.60 (2H, m), 3.80 (s, 3H); 3.85 (d, 1H); 4.10 (dd, 1H); 4.20 (H, b), 4.48 (d, 1H); 4.56 (b, 1H), 5.90 - 6.05 (m, 2H); 6.65-6.30 (4H, m), 7.05-6.83 (2H, m)

Arbeitsvorschrift für Produkt 109:

1.25 g (139) werden in 10 ml Thionylchlorid 30 min. auf Rückflußtemperatur erwärmt, überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert, der Rückstand in 40 ml wasserfreiem THF aufgenommen und zu einer Lösung aus 2.0 g (4) in 20 ml THF zugetropft und 1 Stunde bei Rückflußtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2-5%) gereinigt: 1.75 g (57% d.Th.) farbloser Schaum (109).

^1H -NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.65 - 1.85 (m, 4H), 1.98 (ddd, 1H); 2.25 (b, 2H); 2.67-2.58 (m, 3H); 2.75-2.71 (2H, m), 2.87 (H, dd), 3.05 - 3.35 (m, 5H); 3.55 (2H, m), 3.67-3.74 (2H, d), 3.80 (s, 3H); 3.85 (d, 1H); 4.10 (dd, 1H); 4.40 (d, 1H); 4.56 (b, 1H); 5.90 - 6.05 (m, 2H); 6.85 (s, 1H), 7.30 (5H, m)

Arbeitsvorschrift für Produkt 108:

1.0 g (144) werden im 10 ml Thionylchlorid 2 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt, überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert, der Rückstand in 20 ml wasserfreiem THF aufgenommen und zu einer Lösung aus 1.33 g (4) in 20 ml THF zugetropft und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde einedampft, mit ges. NaHCO₃ Lösung aufgenommen und mit Ether (3 x 40 ml) extrahiert. Die Etherphase wurde einedampft und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (CHCl₃/MeOH 5%) gereinigt: 1.22 g (56% d.Th.) farbloser Schaum (108).

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.63 - 1.80 (m, 4H), 1.98 (ddd, 1H); 2.20 (b, 2H); 2.61-2.48 (m, 3H); 2.69-2.74 (2H, m), 2.90 (H, dd), 3.02 - 3.45 (m, 3H); 3.59 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, d), 3.87 (s, 3H); 3.95 (d, 1H); 4.22 (dd, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.76 (b, 1H); 5.68 - 6.00 (m, 2H); 6.95 (s, 1H), 7.10-7.42 (5H,m)

"Maritidinon-Typ" 4,4a-Dihydro-7-brom-9-methoxy-3-oxo (3H,6H) (5, 10b) ethanophenanthridin-10-ol (113):

Eine Lösung von 4.70 g (13.4 mmol) N-Demethylbromnarwedine (15) und 2.35 g Calciumchlorid in 200 ml 70 %igem Ethanol wird für 3.5 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch einrotiert, der Rückstand in 80 ml 1 N Salzsäure aufgenommen und mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak das Produkt ausgefällt. Nach kühlen (+4°C) über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt und bei 50°C / 50 mbar getrocknet. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und einedampft, wodurch insgesamt 4.37 g (93 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 185 - 190°C an 113 erhalten werden.

DC: EtOAc : MeOH = 8:2

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ (ppm)): 1.95 (ddd, 1H, H-11); 2.15 (ddd, 1H, H-11'); 2.30 (dd, 1H, H-4, J_(4,4') = 16.0 Hz); 2.65 (dd, 1H, H-4', J_(4,4') = 16.0 Hz); 2.80 (ddd, 1H, H-12, J_(12,12') = 15.1 Hz); 3.05 (ddd, 1H, H-12', J_(12,12') = 15.1 Hz); 3.30 (dd, 1H, H-4a); 3.55 (d, 1H, H-6, J_(6,6') = 16.9 Hz); 3.75 (s, 3H, O-CH₃); 3.90 (d, 1H, H-6', J_(6,6') = 16.9 Hz); 5.80 (d, 1H, H-2, J_(1,2) = 9.3 Hz); 7.00 (s, 1H, H-8); 7.90 (d, 1H, H-1, J_(1,2) = 9.3 Hz)

¹³C-NMR (DMSO-d₆; δ (ppm)): 38.0 (t, C-11); 39.8 (t, C-4); 42.8 (s, C-10b); 53.1 (t, C-12); 55.9 (t, C-6); 56.0 (q, OCH₃); 64.1 (d, C-4a); 109.6 (s, C-7); 113.6 (d, C-2); 123.2 (s, C-6a); 126.6 (d, C-8); 129.1 (s, C-10a); 142.9 (s, C-10); 147.5 (s, C-9); 155.3 (d, C-1); 197.4 (s, C-3)

3S-4,4a-Dihydro-7-brom-9-methoxy-10-hydroxy- (3H,6H) (5, 10b) ethanophenanthridin-3-ol (114):

Zu einer Suspension von 1.0 g (2.86 mmol) Maritidinon-Typ (113) in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 10 ml einer 1 N L-Selectrid-Lösung in Tetrahydrofuran zugetropft, anschließend wird rasch auf Rückfluß erhitzt. Nach 1.5 Stdn. wird bei 0°C mit 10 ml Tetrahydrofuran : Wasser 1:1 hydrolysiert und das Tetrahydrofuran abrotiert. Der Rückstand wird in 80 ml 1 N Salzsäure aufgenommen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft, wodurch quantitativ gelbe Kristalle vom Schmp. 165 - 167°C an 114 erhalten werden. DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

114 und 3R-2,3,4,4a-Tetrahydro-7-brom-9-methoxy-10-hydroxy (1H,6H) (5, 10b) ethanophenanthridin-3-ol (116):

Zu einer Suspension von 100 mg (0.29 mmol) Maritidinon-Typ (113) in 1 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C 1 ml einer 1 N L-Selectride-Lösung in Tetrahydrofuran zugetropft und bei 0°C gerührt. Nach 1 Std. wird noch 1 ml einer 1 N L-Selectride-Lösung in Tetrahydrofuran zugetropft, 2.5 Stdn. bei 0°C und 3.5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 2 ml einer 1:1 Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser hydrolysiert, in 50 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, nach kurzem Rühren mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Die zwei Produkte werden durch Säulenchromatographie (7 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 8:2) getrennt, wodurch 30 mg (30 % d. Th.) farblose Krsitalle an 114 und 20 mg (20 % d. Th.) farblosere Kristalle an 116 erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

114:

¹H-NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.50 (ddd, 1H, H-4); 1.80 (ddd, 1H, H-11); 2.20 (ddd, 1H, H-11'); 2.45 (ddd, 1H, H-4'); 2.60 - 2.80 (m, 2H, H-4a/12); 3.30 (ddd, 1H, H-12''); 3.60 (d, 1H, H-6, $J_{(6,6')} = 17.8$ Hz); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 4.00 (d, 1H, H-6', $J_{(6,6')} = 17.8$ Hz); 4.30 (dd, 1H, H-3); 5.55 (dd, 1H, H-2, $J_{(2,3)} = 9.8$ Hz); 6.75 (dd, 1H, H-3, $J_{(2,3)} = 9.8$ Hz); 6.80 (s, 1H, H-8)

35

¹³C-NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 26.9 (t, C-11); 35.7 (t, C-4); 37.7 (s, C-10b); 47.7 (t, C-12); 50.7 (t, C-6); 51.0 (q, OCH_3); 58.8 (d, C-4a); 62.8 (d, C-3); 105.3 (s, C-7); 107.4 (d, C-2); 118.3 (s, C-6a); 124.8 (d, C-8); 125.5 (s, C-10a); 127.4 (d, C-1); 137.9 (s, C-10); 141.3 (s, C-9)

116:

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.55 - 1.95 (m, 4H, H-1/1'/4/11); 2.15 (m, 1H, H-11'); 2.35 (m, 1H, H-2); 2.60 (dd, 1H, H-4'); 2.75 - 2.95 (m, 2H, H-4a/12); 3.15 (dd, 1H, H-2'); 3.40 (ddd, 1H, H-12'); 3.70 (d, 1H, H-6, J_(6,6') = 6.2 Hz); 3.85 (d, 3H, OCH₃); 4.00 (d, 1H, H-6', J_(6,6') = 6.2 Hz); 4.15 (ddd, 1H, H-3); 6.90 (s, 1H, H-8)

10 3S-4,4a-Dihydro-9-methoxy-10-hydroxy-(3H, 6H) (5, 10b) ethynophenanthridin-3-ol (115):

Eine Lösung von 1.0 g (2.84 mmol) Marititin-Typ (114) und 2.0 g Calciumchlorid in 50 ml 50 %igem Ethanol wird mit 4.0 g frisch aktiviertem Zinkpulver versetzt und für 2 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Zink abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und die Restlösung einrotiert. Der Rückstand wird in 80 ml 1 N Salzsäure aufgenommen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und mit dreimal 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄, Aktivkohle), filtriert und eingedampft, wodurch 450 mg Rohprodukt erhalten werden, das durch Säulenchromatographie (7 g Kieselgel, Laufmittel zunächst CHCl₃ : MeOH = 8:2, dann CHCl₃ : MeOH : NH₄OH = 49.9 : 49.9 : 0.2) gereinigt wird, wodurch 270 mg (35 % d. Th.) rote Kristalle vom Schmp. 59 - 60°C an 115 erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ (ppm)): 1.40 (ddd, 1H, H-4); 1.65 (ddd, 1H, H-11); 2.00 (ddd, 1H, H-11'); 2.20 (ddd, 1H, H-4'); 2.65 (dd, 1H, H-4a); 3.10 (ddd, 1H, H-12); 3.30 - 3.50 (m, 1H, H-12'); 3.45 (d, 1H, H-6, J_(6,6') = 15.1 Hz); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.05 (d, 1H, H-6', J_(6,6') = 15.1 Hz); 4.20 (dd, 1H, H-3); 5.45 (d, 1H, H-2, J_(1,2) = 8.9 Hz); 6.40 (d, 1H, H-1, J_(1,2) = 8.9 Hz); 6.65 - 6.75 (m, 2H, H-7/8); 8.40 (b, 1H tauscht D₂O, Ph-OH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆; δ (ppm)): 32.2 (t, C-11); 41.1 (t, C-4); 42.7 (s, C-10b); 52.3 (t, C-12); 54.6 (t, C-6); 55.8 (q, OCH₃); 64.1 (d, C-4a); 67.1 (d, C-3); 109.4 (d, C-7); 115.8 (d, C-2); 124.9 (s, C-6a); 129.9 (s, C-10a); 130.2 (d, C-8); 132.5 (d, C-1); 143.7 (s, C-10); 146.0 (s, C-9)

[4aS-(4aα,6β,8aR^{*})]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-1-nitro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol(117):

Zu einer Lösung von 250 mg (0,87 mmol) Galanthamin 10 ml Eisessig wird bei 15-20°C eine Mischung aus 0,5 ml rauchender Salpetersäure und 2 ml Eisessig zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemp. werden weitere 0,25 ml rauchende Salpetersäure in 1 ml Eisessig zugetropft und eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wird auf 80 ml Wasser gegossen und mit 40%iger Natronlauge basisch gemacht. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft, wodurch 252 mg (87% d.Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 48 -50°C an 117 erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)):

1.67 (ddd, 1H, H-9); 1.95-2.30 (m, 2H, H-5/9'); 2.20 (ddd, 1H, H-5'); 2.44 (s, 3H, NCH_3); 2.91 (ddd, 1H, H-10); 3.18 (ddd, 1H, H-10'); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 4.01 (d, 1H, H-12); 4.16 (dd, 1H, H-6); 4.32 (d, 1H, H-12'); 4.68 (b, 1H, H-4a); 6.04 (dd, 1H, H-8); 6.16 (d, 1H, H-7); 7.35 (s, 1H, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)):

29.6 (t, C-5); 33.3 (t, C-9); 43.6 (q, NCH_3); 48.5 (s, C-8a); 53.4 (t, C-10); 54.4 (t, C-12); 56.1 (q, OCH_3); 61.4 (d, C-6); 89.6 (s, C-4a); 108.9 (d, C-8); 126.5 (,); 126.9 (,); 128.3 (d, C-7); 134.8 (,); 143.0 (,); 143.4 (,); 149.8 (,)

[4aS-(4a, α , 6 β , 8aR[^])]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-amino-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol(118):

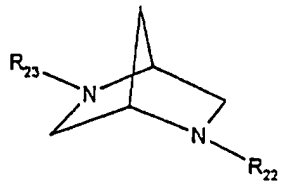
Zu einer Lösung von 200 mg (0.60 mmol) 117 in 10 ml Methanol wird bei Raumtemp. eine Lösung von 420 mg (2.41 mmol) Natriumdithionit in 10 ml Wasser zugetropft und eine Stunde gerührt. Anschließend wird der Methanol abrotiert, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und fünfmal mit je 30 ml Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) filtriert und eingedampft, wodurch 148 mg (82% d.Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 151 - 153°C an 118 erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)):

1.59 (ddd, 1H, H-9); 1.90 - 2.10 (m, 2H, H-5/9'); 2.43 (s, 3H, NCH_3); 2.62 (ddd, 1H, H-5'); 2.96 (ddd, 1H, H-10); 3.20 (ddd, 1H, H-10'); 3.70 (d, 1H, H-12); 3.79 (s, 3H, OCH_3); 4.10 (d, 1H, H-12'); 4.52 (b, 1H, H-4a); 5.98 (dd, 1H, H-8); 6.08 (d, 1H, H-7); 6.16 (s, 1H, H-2)

Neue, substituierte, überbrückte Basen:



| Subst.Nr. | J-Nr. | R ₂₃ | R ₂₂ |
|-----------|-------|--|-----------------------|
| 120 | | Benzyl | p-Nitro-phenyl- |
| 121 | | Benzyl | p-Amino-phenyl |
| 122 | | Benzyl | p-Chlorphenyl |
| 123 | | Benzyl | p-Hydroxyphenyl |
| 124 | | Benzyl | o-Nitrophenyl |
| 125 | | Benzyl | o-Aminophenyl |
| 126 | | Benzyl | o-Chlorphenyl |
| 127 | | Benzyl | o-Dimethylaminophenyl |
| 128 | | p-Ts | Phenyl |
| 129 | | H | Phenyl |
| 130 | | p-Ts | p-Methylphenyl |
| 131 | | H | p-Methylphenyl |
| 132 | | p-Ts | p-Chlorphenyl |
| 133 | | H | p-Chlorphenyl |
| 134 | | p-Ts | p-Fluorphenyl |
| 135 | | H | p-Fluorphenyl |
| 136 | | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl | Phenyl |
| 137 | | -CH ₂ -CH ₂ -Cl | p-Fluorphenyl |
| 138 | | -CH ₂ -CH ₂ -OH | t-BOC |
| 139 | | -CH ₂ -CH ₂ -OH | Benzyl |
| 140 | | -CH ₂ -CN | Benzyl |
| 141 | | -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ | Benzyl |
| 142 | | -CH ₂ -CH ₂ -CN | Benzyl |
| 143 | | -(CH ₂) ₃ -NH ₂ | Benzyl |
| 144 | | -CH ₂ -COOEt | Benzyl |
| 145 | | t-BOC | -CH(Ph) ₂ |

5-Benzyl-2-(4-nitrophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(120)

Zu einer Lösung von 5.30 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan x 2 HBr in 20 ml wasserfreiem DMSO wurden 3.97 g getrocknetes, fein verriebenes K_2CO_3 und 2.03 g 4-Fluornitrobenzol zugegeben. Nun wurde 3 Stunden lang bei 80°C magnetisch gerührt, auf 100 ml Wasser gegossen, ausgefallene Kristalle abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 4.10 g (120) als farblose Kristalle (92% d.Th.). Schmp.: 170-173°C. DC: Toluol/Aceton (1:1) oder $CHCl_3$.

1H -NMR ($CDCl_3$): 8.10 (2H, d), 7.35-7.2 (5H, m), 6.45 (2H, d), 4.40 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.65 (1H, b), 3.45 (2H, dd), 2.95, 2.30 (2H, dd), 2.10, 1.85 (2H, dd)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 151.14, 139.01, 136.55, 128.26, 126.97, 126.35, 110.42, 60.42, 58.28, 58.191, 53.17, 35.78.

5-Benzyl-2-(4-aminophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(121)

4.1 g (120) wurden in 360 ml Ethanol und 20 ml Wasser mit 5 g NH_4Cl und 7 Eisen Pulver unter mech. Rühren 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird über Celite und Aktivkohle filtriert, eingedampft, mit 100 ml Wasser aufgenommen, mittels K_2CO_3 auf pH 10 gebracht und mit Ether (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und kugelrohrdestilliert (Kp: 5 mBar: 160-170°C): 3.0 g (81% d.Th)(121) als farbloses Öl. DC: $CHCl_3$ /Methanol (9:1).

1H -NMR ($CDCl_3$):

7.35-7.15 (5H, m), 6.65 (2H, d), 6.45 (2H, d), 4.15 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.50 (H, m) 3.40, 3.30 (2H, dd), 3.20 (2H, b), 2.90, 2.70 (2H, dd), 2.05-1.85 (2H, dd)

5-Benzyl-2-(4-chlorophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(122)

1.5 g (121) wurden in 20 ml conc. HCl gelöst und bei 0-5°C eine Lösung von 0.38 g $NaNO_2$ in 3 ml Wasser zugetropft, sodaß die Temp. unter 5°C blieb. Nun wurde die Lösung auf eine aus 1.61 g $CuSO_4 \times 5 H_2O$, 0.41 g NaCl, 0.39 g $NaHSO_3$ und 0.23 g NaOH hergestellten Lösung von CuCl in 10 ml HCl konz. getropft und 4 Stunden auf 50°C erwärmt. Nun wurde auf 100 ml Wasser gegossen, mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und mit Ether (5 x 100 ml) extrahiert. Eindampfen und Kugelrohrdestillation (Kp 5 mbar, 135°C) ergaben: 0.6 g (37% d.Th.) (122) als farbloses Öl. DC: $CHCl_3$ /Methanol (9:1).

1H -NMR ($CDCl_3$): 7.40 - 7.15 (7H, m), 6.90 - 6.50 (2H, m), 4.25 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.60-3.45 (H, m), 3.45-3.30 (2H, m), 2.95, 2.70 (2H, dd), 2.10-1.80 (2H, m).

5-Benzyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(123)

Zu einer Lösung von 1.17 g (122) in 17 ml konz. HCL: wurden 0.35 g NaNO₂ in 5 ml Wasser langsam zugetropft, sodaß die Temperatur unter 5°C blieb. Nun wurde 2 Stunden bei 60°C gerührt, die Lösung mit NaHCO₃ neutralisiert und mit Ether (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft und kugelrohrdestilliert (Kp: 0.05 mbar, 140°C): 0.1 g (123) als farbloses Öl (7.5% d.Th.). DC: CHCl₃/Methanol (9:1).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.50-7.00 (8 H, m), 6.85-6.40 (2H, m), 4.25 (1H, m), 3.80-3.30 (5H, m), 3.05-2.65 (2H, m), 2.05, 1.90 (2H, dd).

5-Benzyl-2-(2-nitrophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(124)

Zu einer Lösung von 22,3 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan x 2 HBr in 110 ml wasserfreiem DMSO wurden 17.6 getrocknetes, fein verriebenes K₂CO₃ und 9.0 g 2-Fluornitrobenzol zugegeben. Nun wurde 3 Stunden lang bei 80°C magnetisch gerührt, auf 300 ml Wasser gegossen, ausgefallene Kristalle abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 19.1 g (124) als farblose Kristalle (96.9% d.Th.), Schmp.: 107-108°C.

DC: Toluol/Aceton (1:1) oder CHCl₃.

¹H-NMR (CDCl₃):

7.75 (h, d), 7.35 (h, d), 7.30-7.15 (5H, m), 6.85-6.70 (2H, m), 4.30 (H, m), 3.65 (2H, s), 3.55 (2H, m), 2.90 (2H, dd), 2.85 (H, m), 2.00 (2H, dd).

5-Benzyl-2-(2-aminophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(125)

5.0 g (124) wurden in 360 ml Ethanol und 20 ml Wasser mit 4 g NH₄Cl und 6.7 Eisen Pulver unter mech. Rühren 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird über Celite und Aktivkohle filtriert, eingedampft, mit 100 ml Wasser aufgenommen, mittels K₂CO₃ auf pH 10 gebracht und mit Ether (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und kugelrohrdestilliert (Kp: 5 mBar: 160-170°C): 2.20 g (48,8% d.Th) (125) als farbloses Öl. DC: CHCl₃/Methanol (9:1).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.45-7.20 (5H, m), 7.05-6.65 (4H, m), 3.95-3.65 (5H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 3.20-3.00 (H, m), 2.95-2.75 (2H, m), 2.00-1.85 (2H, m).

5-Benzyl-2-(2-chlorophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(126)

Arbeitsvorschrift analog (122)

Ausbeute nach Kugelrohrdestillation (Kp: 5mbar, 135°C): 0.60 g (37.5% d.Th.) (126) als farbloses Öl. DC: CHCl₃/Methanol (9:1).

5 ¹H-NMR (CDCl₃): 7.50-7.20 (6H, m), 6.85-6.55 (3H, m), 4.25 (H, m), 3.85-3.70 (2H, s), 3.65-3.50 (H, b), 3.45-3.30 (2H, m), 3.00, 2.75 (2H, dd), 2.15-1.80 (2H, m)

5-Benzyl-2-(2-dimethylaminophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(127)

5-Benzyl-2-(2-methylaminophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(127-a)

10 0.95 g (125) wurden mit 0.5 g PO(OMe)₃ für 2 Stunden auf 160-180°C erwärmt, abgekühlt, mit 5 ml 30% NaOH hydrolysiert, 10 ml Wasser zugegeben und mit Ether (3 x 10 ml) extrahiert. Eindampfen und Säulenchromatographie (CHCl₃/Methanol 3%) ergaben 0.15 g farbloses Öl (127-a) (15.6% d.Th.) und 0.09 g farbloses Öl (107) (8.5% d.Th.).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) (127-b): 7.45-7.20 (5H, m), 7.10-6.95 (2H, t), 6.80-6.00 (2H, dd), 3.90-3.65 (4H, m), 3.65-3.40 (2H, dd), 3.50-2.60 (6H, m), 2.0-1.80 (2H, m)

¹H-NMR (CDCl₃) (127): 7.40-7.20 (5H, m), 6.70-6.55 (3H, m), 6.40 (H, m), 3.75 (2H, s), 3.80-3.65 (H, m), 3.60-3.55 (2H, dd), 3.45-3.20 (3H, m), 2.90-2.75 (6H, s,s), 2.30-2.15 (2H, dd).

Herstellung phenylsubstituierter 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptane:

| Nr. | Ausbeute | Schmp/Kp | DC | Methode |
|-----|----------|---------------------|---------------------------------------|---------|
| 128 | 62.5 % | 139-143°C | Petrolether/EtOAc (7:3) | A |
| 129 | 71 % | 0.05 mbar/120-130° | DC: CHCl ₃ /Methanol (9:1) | B |
| 130 | 46 % | 149-151°C | DC: Petrolether/EtOAc (7:3) | A |
| 131 | 65 % | 0.05 mbar/130-140°C | DC: CHCl ₃ /Methanol (9:1) | B |
| 132 | 69% | 214-217°C | DC: Petrolether/EtOAc (7:3) | A |
| 133 | 56% | 0.05 mbar/120-130°C | DC: CHCl ₃ /Methanol (9:1) | B |
| 134 | 55 % | Schmp: 180-184°C | DC: Petrolether/EtOAc (7:3) | A |
| 135 | 74 % | 0.05 mbar/120-130°C | DC: CHCl ₃ /Methanol (9:1) | B |

Methode (A) zur Cyclisierung des Tritosyl-4-hydroxiprolinol:

20 g (35 mmol) Tritosyl-4-hydroxiprolinol werden mit 75 ml Toluol, 9.8 g (100 mmol) Triethylamin, und 35 mmol des entsprechend substituierten Anilins (frisch destilliert oder umkristallisiert) im Stahlautoklaven 3 Stunden lang auf 160-170°C erwärmt. Nach Abkühlen und Öffnen des Autoklaven wird das Produkt mit 100 ml Toluol aus dem Autoklaven ausgespült, einmal mit 100 ml ges. NaCl Lösung und einmal mit 100 ml ges. NaHCO₃ Lösung geschüttelt und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das kristalline Produkt wird mit Isopropanol digeriert, filtriert und getrocknet.

10 Methode (B) zur Abspaltung der p-Ts Schutzgruppe

2.5 g Edukt werden in 40 ml Eisessig und 20 ml konz. Schwefelsäure 2 Stunden lang bei 80°C gerührt. Anschließend wird auf 200 ml Eis/Wasser gegossen, mit EtOAc (2 mal 100 ml) extrahiert (EtOAc Phase wird verworfen), die wässrige Phase mit 30% NaOH bis pH 12 versetzt und mit EtOAc (6 x 50 ml) extrahiert. Diese Ethylacetatphase wird eingedampft und kugelrohrdestilliert: farbloses Öl.

NMR-Spektren:

5-Phenyl-2-p-tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (128)

20

¹H-NMR(CDCl₃): 7.68 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.18 (2H, m), 6.72 (H, t), 6.4 (2H, dd), 4.51 (H, b), 4.32 (H, b), 3.52 (2H, dd), 3.24 (2H, dd), 2.42 (3H, s), 1.86 (H, d), 1.40 (H, d).

¹³C-NMR(CDCl₃): 146.18, 143.49, 135.27, 129.66, 129.10, 127.18, 116.84, 112.39, 59.98, 56.91, 56.52, 52.25, 36.50, 21.37.

25

2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (129)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.23 (2H, m), 6.71 (3H, m), 4.30 (H, b), 3.78 (H, b), 3.66 (H, dd), 3.18-2.89 (3H, m), 2.06-1.78 (3H, m).

30

¹³C-NMR (CDCl₃): 146.92, 129.09, 116.08, 112.41, 59.78, 56.62, 56.22, 49.65, 37.18

5-(4-Methylphenyl)-2-p-tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (130)

35

¹H-NMR (CDCl₃): 7.68 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.00 (2H, d), 6.36 (2H, d), 4.49 (H, s), 4.25 (H, s), 3.53 (H, d), 3.46 (H, dd), 3.26 (H, dd), 3.17 (H, d), 2.41 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.83 (H, d), 1.38 (H, d).

¹³C-NMR (CDCl₃): 144.09, 143.44, 135.35, 129.63, 127.30, 125.96, 112.55, 60.02, 57.06, 56.73, 51.99,

36.46, 21.36, 20.16.

2-(4-Methylphenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (131):

5 ¹H-NMR (CDCl₃): 7.05 (2H, d), 6.48 (2H, d), 4.25 (H, s), 3.77 (H, s), 3.68 (H, dd), 3.16 (H, dd), 3.02 (H, dd), 2.92 (H, dd), 2.24 (3H, s), 1.95 (H, d), 1.82 (H, b), 1.80 (H, d).

5-(4-Chlorophenyl)-2-p-tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (132)

10 ¹H-NMR (CDCl₃): 7.52 (2H, d), 7.13 (2H, d), 6.96 (2H, d), 6.22 (2H, d), 4.38 (H, s), 4.12 (H, s), 3.40-3.29 (2H, m), 3.12 (H, dd), 3.03 (H, dd), 2.30 (3H, s), 1.73 (H, d), 1.28 (H, d).

¹³C-NMR (CDCl₃/DMSO): 144.70, 143.30, 134.58, 129.44, 128.40, 126.77, 120.58, 113.34, 59.60, 56.73, 56.44, 51.81, 36.09, 21.00.

15

2-(4-Chlorophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (133)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.14 (2H, d), 6.45 (2H, d), 4.23 (H, s), 3.76 (H, s), 3.62 (H, d), 3.08 (H, d), 3.00 (H, d), 2.89 (H, d), 1.92 (H, d), 1.81 (H, d), 1.56 (H, b).

20

¹³C-NMR (CDCl₃): 145.53, 128.78, 120.56, 113.44, 59.77, 56.83, 56.19, 49.50, 37.26

5-(4-Fluorophenyl)-2-p-tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (134)

25 ¹H-NMR (CDCl₃): 7.68 (2H, d), 7.27 (2H, d), 6.82-6.95 (2H, m), 6.40-6.29 (2H, m), 4.49 (H, s), 4.23 (H, s), 3.52 (H, d), 3.46 (H, dd), 3.25 (H, dd), 3.13 (H, d), 2.41 (3H, s), 1.86 (H, d), 1.41 (H, d).

¹³C-NMR (CDCl₃): 157.63, 152.96, 143.56, 142.80, 142.77, 135.21, 129.65, 127.17, 115.73, 115.29, 113.20, 113.05, 59.97, 57.35, 56.93, 51.79, 36.60, 21.34.

30

2-(4-Fluorophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (135)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.05-6.83 (2H, m), 6.52-6.28 (2H, m), 4.20 (H, s), 3.76 (H, s), 3.64 (H, dd), 3.10 (H, d), 3.00 (H, dd), 2.88 (H, d), 1.96 (H, d), 1.81 (H, d), 1.76 (H, b).

35

¹³C-NMR (CDCl₃): 157.27, 152.63, 143.61, 115.67, 115.32, 113.13, 112.98, 60.21, 57.04, 56.27, 49.21, 37.29.

5-(3-Chloropropyl)-2-phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (136):

1.0 g (5.7 mmol) (129), 0.23 g (5.7 mmol) Natriumamid und 20 ml Toluol werden 1 Stunde auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nun werden 0.93 g (5.7 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan in 10 ml Toluol über 20 Min zugetropft und 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gekocht. nach Abkühlen wird mit 2n HCl (2 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 30% NaOH alkalisch gemacht und mit Toluol (3 x 40 ml) extrahiert.

5 Eindampfen und Kugelrohrdestillation (Kp: 0.05 mbar, 120-130°C) ergaben 0.97 g (70.4% d.Th.) (136) als farbloses Öl

DC: CHCl₃/Methanol (9:1)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.19 (2H, m), 6.69 (3H, m), 4.27 (H, b), 3.68 (H, b), 3.60 (H, dd), 3.18-2.89 (5H, m),
10 2.36-1.36 (7H, m).

5-(2-Chlorethyl)-2-(4-fluorphenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (137):

1.0 g (5.2 mmol) (135), 0.21 g (5.3 mmol) Natriumamid und 20 ml Toluol werden 1 Stunde auf
15 Rückflußtemperatur erwärmt. Nun werden 0.77 g (5.2 mmol) 1-Brom-3-chlorethan in 10 ml Toluol über 20 Min zugetropft und 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gekocht. nach Abkühlen wird mit 2 n HCl (2 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 30% NaOH alkalisch gemacht und mit Toluol (3 x 40 ml) extrahiert.

Eindampfen und Kugelrohrdestillation (Kp: 0.05 mbar, 100-120°C) ergaben 0.76 g (56.7% d.Th.) (137) als farbloses Öl

20 DC: CHCl₃/Methanol (9:1)

¹H-NMR (CDCl₃): ¹H-NMR (CDCl₃): 7.05-6.83 (2H, m), 6.52-6.28 (2H, m), 4.20 (H, s), 3.76 (H, s), 3.64 (H, dd), 3.10 (H, d), 3.00 (H, dd), 2.88 (H, d), 2.66-2.28 (2H, m), 2.20-1.90 (2H, m) 1.96 (H, d), 1.81 (H, d),
25 1.76 (H, b).

2-t-Boc-5-(2-hydroxyethyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (138)

In eine Lösung von 2.5 g 2-t-Boc-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in 50 ml Methanol werden unter Rühren bei
30 20°C 1.5 Stunden lang gasförmiges Ethylenoxyd langsam eingeleitet, wobei die Temperatur auf 35°C ansteigt. Die Lösung wurde eingedampft und das ölige Rohprodukt kugelrohrdestilliert (Kp: 0.05 mbar, 90-100°C): 1.60 g (138) als farbloses Öl (52.5% d.Th.).

¹H-NMR (CDCl₃): 4.31 (H, d), 3.54 (2H, t), 3.40 (H, d), 3.18 (H, dd), 2.92 (H, dd), 2.73 (2H, m), 2.56 (H, d), 1.84 (H, d), 1.72 (H, d), 1.54 (9H, s)

¹³C-NMR (CDCl₃): 157.80, 79.21, 61.76, 61.24, 59.82, 59.68, 56.40, 56.09, 55.73, 55.43, 49.95, 49.21,
35 36.01, 35.36, 28.27

2-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (139)

Arbeitsvorschrift: siehe (138).

Ausbeute: 83.3% d.Th. (139) als farbloses Öl, Kp (0.005 mbar, 120-130°C)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.30 (5H, m), 3.67-3.74 (2H, d), 3.55 (2H, m), 3.30 (2H, b), 3.20 (H, b), 2.87 (H, dd),
2.75 (H, dd), 2.71 (H, t), 2.67 (2H, m), 1.78 (H, m), 1.68 (H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃): 139.63, 128.29, 128.09, 126.65, 62.49, 61.16, 59.80, 58.19, 56.45, 56.26, 56.19, 33.64

2-Benzyl-5-cyanomethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (140)

Zu einer Lösung von 3 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in 40 ml wasserfreiem Toluol wurden 3 g
getrocknetes, fein verriebenes K₂CO₃ sowie 1.3 ml frisch destilliertes Chloracetonitril zugegeben und 10
Stunden unter heftigem Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, filtriert und
eingedampft. Kugelrohrdestillation (Kp: 0.01 mbar, 110-120°C) ergab 3.57 g (140) als farbloses Öl (97%
d.Th.).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.41-7.18 (5H, m), 3.65, 3.75 (2H, d), 3.53, 3.46 (2H, d), 3.45 (H, b), 3.37 (H, b), 3.04
(H, d), 2.73 (H, d), 2.71 (H, dd), 2.68 (H, d), 1.82 (H, d), 1.77 (H, d).

¹³C-NMR (CDCl₃): 139.41, 128.08, 127.92, 126.51, 117.03, 62.47, 61.39, 57.97, 57.09, 55.97, 41.23,
33.00.

2-Benzyl-5-(2-aminoethyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (141)

Eine Lösung von 5.74 g (25.3 mmol) (140) und 50 ml NH₃ wurden in Methanol mit 2 g Raney-Nickel im
Stahlautoklaven bei 100 Bar H₂ und 100°C 2 Stunden hydriert. Katalysator wurde abgesaugt, die Lösung
eingedampft und kugelrohrdestilliert (Kp: 0.01 mbar, 135-145°C): 5.02 g (141) als farbloses Öl (87% d.Th.).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.18 (5H, m), 3.70 (2H, d), 3.23 (2H, b), 2.69-2.42 (8H, m), 1.71 (H, ddd), 1.65 (H,
ddd), 1.70 (2H, b).

¹³C-NMR (CDCl₃): 139.62, 127.92, 127.65, 126.19, 62.15, 61.15, 57.92, 57.30, 56.19, 55.91, 40.80, 33.32

2-Benzyl-5-cyanoethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (142)

Zu einer Lösung von 3 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in 40 ml wasserfreiem Toluol wurden 2.5 g
frisch destilliertes Acrylnitril zugegeben und 24 Stunden unter heftigem Rühren auf Rückflußtemperatur
erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, filtriert und eingedampft. Kugelrohrdestillation (Kp: 0.01 mbar, 120-
130°C) ergab 3.43 g (142) als farbloses Öl (88% d.Th.).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.39-7.17 (5H, m), 3.70 (2H, d), 3.30 (H, b), 3.26 (H, b), 2.88-2.59 (4H, m), 2.74 (H, d), 2.63 (H, dd), 2.42 (2H, t), 1.75 (H, dd), 1.64 (H, dd).

¹³C-NMR (CDCl₃): 139.50, 128.17, 127.99, 126.57, 118.64, 62.40, 61.15, 58.68, 56.59, 55.91, 49.77, 33.66, 18.21

2-Benzyl-5-(2-aminopropyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (143)

analog: (141)

Ausbeute: 83.7% d.Th. farbloses Öl, Kp (0.01): 120-130°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.18 (5H, m), 3.70 (2H, d), 3.31 (H, b), 3.16 (H, b), 2.91-2.48 (8H, m), 2.22 (2H, b), 1.71 (2H, m), 1.62 (H, d), 1.49 (H, d)

¹³C-NMR (CDCl₃): 139.46, 127.76, 127.54, 126.03, 61.55, 60.90, 57.76, 56.08, 55.32, 51.58, 39.99, 33.05, 31.97

2-(5-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan)-essigsäureethylester (144)

Zu einer Lösung von 3 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in 40 ml wasserfreiem Toluol wurden 2.5 g Bromessigsäureethylester und 3 g getrocknetes, fein verriebenes K₂CO₃ zugegeben und 8 Stunden unter heftigem Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, filtriert und eingedampft. Kugelrohrdestillation (Kp: 0.01 mbar, 125-130°C) ergab 1.79 g (144) als farbloses Öl (40 % d.Th.)

¹³C-NMR (CDCl₃): 170.96, 139.44, 128.14, 128.03, 126.62, 62.31, 61.64, 60.36, 58.06, 56.90, 55.47, 55.33, 33.74, 14.03

2-tBoc-5-diphenylmethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (145)

Zu einer Lösung von 1.5 g 2-t-Boc-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in wasserfreiem THF wurden 0.8 g Triethylamin und 1.55 g Diphenylmethylchlorid zugegeben und 4 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nun wurde THF abgedampft, mit 50 ml ges. NaHCO₃ Lösung aufgenommen und 3 x mit 30 ml Ether extrahiert. Eindampfen ergab 2.2 g gelbliche Kristalle (145) (78% d.Th.).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.48-7.11 (10 H, m), 4.81 (H, b), 4.31 (H, d), 3.40 (H, d), 3.18 (H, dd), 2.92 (H, dd), 2.56 (H, d), 1.84 (H, d), 1.72 (H, d), 1.54 (9H, s)

Literaturliste

- 1) S.Y.Han, J.E. Sweeney, E.S. Bachmann, E.J. Schweiger, J.T. Coyle, B.M. Davis, M.M. Joullie,
Eur.J.Med.Chem. 27, 673-687 (1992)
- 2) T. Kametani, K. Yamaki, S. Yaki, K. Fukumoto, J.Chem.Soc. (C), 2602 (1969)
- 3) T. Kametani, K. Shishido, E. Hayashi, J. Org. Chem., 36, 1259 (1971)
- 4) T. Kametani, C. Seino, K. Yamaki, S. Shibuya, K. Fukumoto, J. Chem. Soc., 1043-1047 (1971)
- 5) T. Kametani, K. Yamaki, T. Terui, S. Shibuya, K. Fukumotor, J. Chem. Soc. Perkin I, 1513-1516
(1972)
- 6) T. Kametani, K. Yamaki, T. Terui, J. Het. Chem. 10, 35-37 (1973)
- 7) J. Szewczyk, A. Lewin, F.I. Carroll, J. Het. Chem 25, 1809-1811 (1988)
- 8) R. Vlahov, D. Krikorian, G. Spassov, M. Chinova, I. Vlahov, G. Parushev, G. Snatzke, L. Ernst, K.
Kieslich, W. Abraham, W. Shedrick, Tetrahedron 45, 3329 (1989)
- 9) P. Strehlike, G.A. Hoyer, E. Schröder, E. Arch, Pharm. 388 (2), 94-109 (1975)
- 10) M. Ishizaki, K. Ozaki, A. Kanematsu, T. Isoda, O. Hoshino, J. Org. Chem. 58, 3877-3885 (1993)
- 11) C. Nogueiras, W. Döpke, G. Lehmann, tetrahedron Letters 35, 3249-3250 (1971)
- 12) H.H. Wassermann, R.J. Gambale, Tertrahedron 48 (35), 7059-7070 (1992)
- 13) J.M. Pons, A. Pommier, J. Lerpiniere, P. Kocienski, J. Chem. Soc., Perkin Trans I 14, 1549-1551
(1993)
- 14) T. Kioshi, Yakugaku Zhassi, 104, 1009 (1984)
- 15) B.M. Davsis, Pat WO 88/08708 A1 (1988)
- 16) Stichting Biomed. Res., Pat NL 88000350 A1 (1989)
- 17) J. Bastida, F. Viladomat, J.M. Llabres, S. Quiroga, C. Codina, M. Rubiralta, Planta Med. 56, 123.

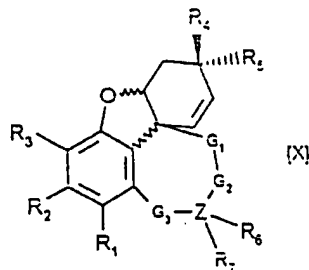
1990

- 18) S.J. Han, S.C. Mayer, E.J. Schweiger, B.M. Davis, M.M. Joullie, *Boorg. Med. Chem. Lett.* 1, 579, 1991
- 5 19) D. Albright, N. Goldmann, Pat. 64219 (1968)
- 20) H. G. Boit, W. Döpke, A.W. Beitner, *Chem. Ber.* 90, 2197 (1957)
- 10 21) R. Matusch, M. Kreh, U. Müller, *Helv. Chim. Acta* 77, 1611 (1994)
- 22) H.M. Fales, L.D. Gioffrida, W.C. Wildmann, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 4145 (1956)
- 23) S. Kobayashi, K. Satoh, S. Numata; T. Hingu, M. Kihara, *Phytochemistry* 30, 675 (1991)
- 15 24) R.W. Kosley, L. Davis, V. Taberna, Pat. EP 653427 A1 (1995), US 93-137440
- 25) R.W. Kosley, L. Davis, V. Taberna, Pat. EP 649846 A1 (1995), US 93-137444
- 20 26) R.W. Kosley, L. Davis, V. Taberna, Pat. EP 648771 A1 (1995), US 93-137443
- 27) W.S.K. Kaisha, EP 393400 (1990), JP 82321 (1989), JP 238064 (1989)
- 28) D.L. Romero e.y., Pat WO 91-09849 (1991), US 90-07390 (1990)
- 25 29) J.E. Arrowsmith, Pat. EP 324543 (1989), GB 8800694 (1988)
- 30) D.G. Hutchinson, Pat. WO 9323384 (1993), US 92-880432 (1992)
- 30 31) P.S. Portoghese, A.A. Mikhail, *J. Org. Chem.* 31, 1059 (1966)
- 32) T.F. Braish, D.E. Fox, *J. Org. Chem.*, 55, 1684-1687 (1990)
- 33) S. Ziklova, K. Ninov, *Tr. Nauchnizsled. Khim. Farm. Inst.* 12, 35-46 (1982)
- 35 34) K. Fujii, K. Tomino, H. Watanabe, *J. Pharm. Soc. Japan* 74, 1049-51 (1954)
- 35) H.G. Morren, R. Danayer, R. Linz, J. Mathieu, H. Strubbe, S. Trolin, *Ind. Chim. Belge* 22, 409-416 (1957)

- 36) D.C. Jones, M.A. Winter, K.S. Hirsch, N. Stamm, H.M. Taylor, J. Med. Chem. 33 (1), 416-429 (1990)
- 37) G.L. Regnier, C.G. Guillonneau, J.L. Duhault, F.P. Tisserand, G. Saint-Romas, S.M. Holstorp, Eur. J. Med. Chem 22, 243-250 (1987)
- 38) G.E. Martin e.a., J. Med. Chem. 32, 1056 (1989)
- 39) Z. Budai, Hpat. HU 61737 (1991)
- 40) D.W. Smith, Pat. EP 345808 (1988), US 204845 (1988), US 338253 (1989)
- 41) J.P. Yevich, EP 400661 (1990), US 360657 (1989), US 503197 (1990)
- 42) T.F. Braish, Pat. EP 397351 (1990), US 350423 (1989), US 423063 (1989)
- 43) am 15. Oktober 1995 bekanntgemachte österr. Patentanmeldung 1980/94 vom 21. Oktober 1994
- 44) G.L. Ellmann K.D. Courtney, V. Andres, R.M. Featherstone, Biochem, Pharmacol. 7, 88 (1961).

Patentansprüche:

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



Formel (I)

wobei R_1, R_2 entweder gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO_2 , SO_3H , NH_2 , CF_3 oder eine niedere ($\text{C}_1\text{-C}_6$), gegebenenfalls

verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkyloxygruppe oder

eine Aminogruppe, die durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene niedere ($\text{C}_1\text{-C}_6$) gegebenenfalls

verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkyloxy-

carbonylgruppen substituiert ist oder

eine COOH , $\text{COO}(\text{Ar})\text{Alkyl}$, CONH , $\text{CON}(\text{Ar})\text{Alkyl}$ Gruppe oder

$-(\text{CH}_2)_n\text{-Cl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Br}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NC}$, darstellen, wobei

$R_1\text{-}R_2$ auch gemeinsam als $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-$, mit $n = 1\text{-}3$ definiert sein können,

$R_3 = R_1$, insbesondere OH und OCH_3 , weiters

$R_2\text{-}R_3$ gemeinsam: $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-$ bilden können, wobei $n = 1\text{-}3$

R_4, R_5 entweder beide Wasserstoff oder wechselweise jede Kombination von Wasserstoff oder eines

(Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl-, (Ar)Alkynyl- mit

S-R_6 , wobei R_6 Wasserstoff oder eine niedere ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls

substituierte (Ar)Alkylgruppe ist

SO-R_6 , SO_2R_6

OH, O-Schutzgruppe (wie TMS, TBDMS),

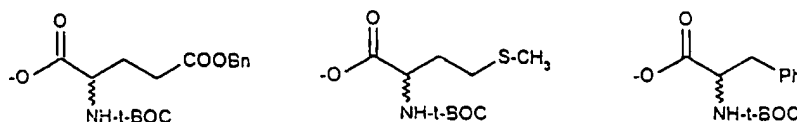
O-CS-N-R_6 (Thiourethane),

O-CO-N-R_6 , wobei R_6 die folgenden Bedeutungen hat:

- 121 -



- 5 O-CO-R₈ (Ester, R₈ siehe oben), insbesondere auch Ester mit dem Substitutionsmuster von Aminosäuren, wie



10

weitere: R₄, R₅ = gemeinsam Hydrazone (=N-NH-R₁₀, =N-N(R₁₀, R₁₁), Oxime (=N-O-R₁₁) wobei R₁₀ Wasserstoff, eine niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl und Mesylgruppe ist und R₁₁ Wasserstoff, eine niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte

- 15 (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl- und Mesylgruppe ist, sowie Substituenten vom Typ:



20

Y₁, Y₂ = O, S, NH oder N-R₁₀ (überzählige Valenzen sind jeweils -H)

wobei für den Fall, daß R₄ ≠ H darstellt R₅ auch OH bzw. für den Fall daß R₅ ≠ H darstellt R₄ auch OH sein kann.

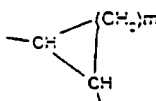
25

G₁, G₂: gemeinsam oder verschieden die Bedeutung haben:

-C(R₁₃, R₁₄)-, wobei R₁₃, R₁₄ Wasserstoff, OH, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe

- 30 (C₃ bis C₇-Spiroring) sein können.

Weiters G₁ und G₂ gemeinsam



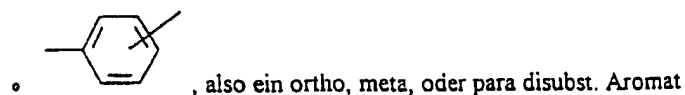
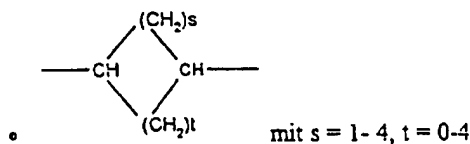
35

mit $m = 1$ bis 7 darstellt.

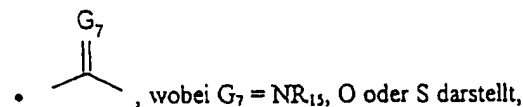
G_3 : $-\text{CH}_2-$ oder $=\text{CO}$ darstellt:

R_6 eine Gruppe $-(G_4)_p - (G_5)_q - G_6$ mit $p, q = 0-1$ darstellt, in der G_4 folgende Definitionen erfüllt:
 $-(\text{CH}_2)_r-$, $-\text{C}(\text{R}_{15}, \text{R}_{16})-(\text{CH}_2)_r-$, mit $r = 1-6$ und $\text{R}_{15}, \text{R}_{16} =$ Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls
 5 verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppe,
 $-\text{O}-$, oder $-\text{NR}_{15}-$

10



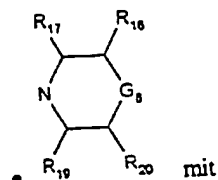
15



G_5 gleich oder verschieden von G_4 sein kann und für den Fall daß $p = 1$ ist zusätzlich $-\text{S}-$ darstellt,

20

G_6 folgende Definitionen erfüllt:



25

$\text{R}_{17}, \text{R}_{18}, \text{R}_{19}$ und R_{20} sind einzeln oder gemeinsam, gleich oder unterschiedlich Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppen, wobei R_{17} und R_{18} bzw. R_{19} und R_{20} gemeinsam eine Cycloalkylgruppe (Ringgröße 3-8) bilden können.

30

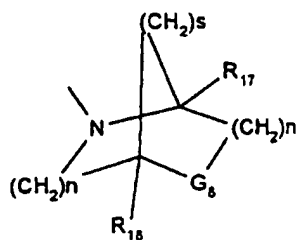
$G_8 = \text{O}, \text{S}, \text{NH}, \text{NR}_{21}, -(\text{CH}_2)_n-$,

$\text{R}_{21} = \text{CHO}, \text{COOR}_{17}$, oder ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 , CHO, COOH, COOAlkyl, SO_3H , SH, S-Alkyl-

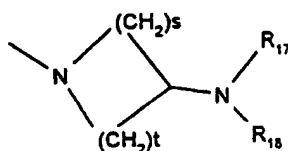
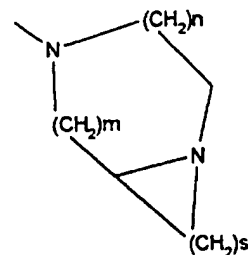
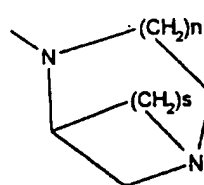
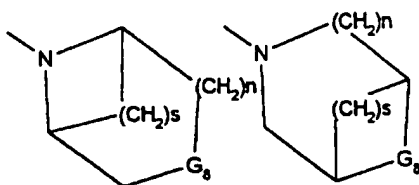
- 123 -

Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest, (mit Heteroaryl insbesondere 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl) oder eine Methylgruppe, welche durch 1-3 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃ Gruppen gleich oder verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist.

G₆ kann weiters sein:



bzw.



-CHO, COOR₁₇, -CONR₁₇

eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (AR)Alkenyl-, (AR)Alkynyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppe,

-O-R₁₇, -NR₁₇R₁₈, Phthalimido, -CN, oder -NC.

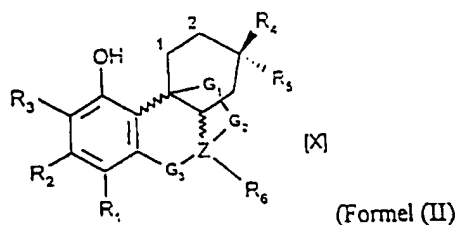
R₇ ist gleich R₆ oder stellt -O⁽⁻⁾ (N-Oxid) oder ein freies Elektronenpaar (e-Paar) dar, wobei R₆ und R₇ auch einen gemeinsamen Ring der Größe 3-8 bilden können, und

[X] nur dann existiert und ein Ion einer pharmakologisch verwendbare anorganischen und organischen Säure darstellt, wenn R₅ und R₆ vorhanden sind und somit der Stickstoff eine positive Ladung trägt.

Z = N, bzw. N⁺ für den Fall, daß R₆ und R₇ gemeinsam vorhanden sind und R₇ ungleich O⁻ ist.

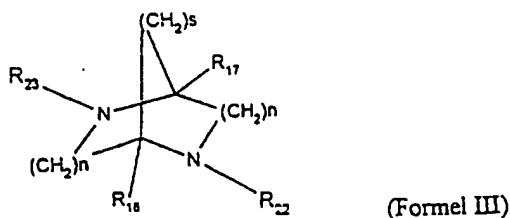
- 124 -

2. Verbindung der allgemeinen Formel (II)



wobei die Reste die bei Formel (I) beschriebenen Bedeutungen haben.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (III), insbesondere 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptane



wobei R_{22}

ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere, F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 , CHO, COOH, COOAlkyl, SO_3H , SH, S-Alkyl-Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest oder eine Methylgruppe, welche durch 2 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 , CHO, COOH, COOAlkyl, SO_3H , SH, S-Alkyl-Gruppen gleich oder verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist,

R_{17} , R_{18} , n, s, die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und

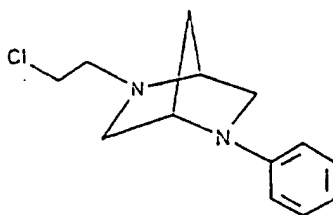
$R_{23} = -(G_5)_q - (G_4)_p - G_9$

wobei G_4 und G_5 die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und G_9 definiert ist als:

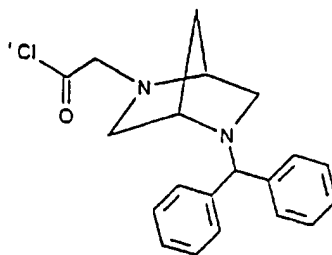
Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, O-Ts, O-Ms, O-Triflat, COOH, COCl, CHO, $-\text{O}-R_{17}$, $-\text{NR}_{17}R_{18}$, Phthalimido, -CN, oder -NC oder andere für nukleophile Substitutionen, Additionsreaktionen, Kondensationsreaktion etc. geeignete Gruppen.

4. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel:

- 125 -



5. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel:



6. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutischen Wirkstoff eine, zwei oder mehrere der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 5 enthält.
7. Verwendung einer, zweier oder mehrerer der in Verbindungen der Ansprüche 1 bis 5, deren Enantiomeren und/oder pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände.
8. Verwendung einer, zweier oder mehrerer der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 5, deren Enantiomeren und/oder pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von Trisomie 21 oder verwandter Trisomiesyndrome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/AT 97/00074

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D491/10 A61K31/55 C07D491/14 //(C07D491/10,317:00,
223:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | WO 88 08708 A (BONNIE DAVIS) 17 November 1988 see claims; example 2 --- | 1,6-8 |
| X | EP 0 653 427 A (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 17 May 1995 see claims; examples --- | 1,6-8 |
| X | NL 8 800 350 A (STICHTING BIOMEDICAL RESEARCH) 1 September 1989 see claims; examples --- | 1,6-8 |
| X | US 5 428 159 A (SHIEH WEN-CHUNG ET AL) 27 June 1995 see claims; examples & WO 95 27715 A cited in the application --- | 1,6-8 |
| | -/-- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 1997

Date of mailing of the international search report

1 0. 07. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (- 31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/AT 97/00074

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | EP 0 236 684 A (BONNIE DAVIS) 16 September 1987 cited in the application see the whole document --- | 1,6-8 |
| P,X | WO 96 12692 A (WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GMBH ;CZOLLNER LASZLO (AT); FROELICH JOHAN) 2 May 1996 see the whole document --- | 1,6-8 |
| X | US 3 947 445 A (HENRY DAVID W ET AL) 30 March 1976 see examples 11,12 --- | 3 |
| X | EP 0 345 808 A (BRISTOL MYERS CO) 13 December 1989 see example 5 --- | 3 |
| X | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, 1992, WASHINGTON US, pages 2898-2909, XP002034280 P. REMUZON: "Fluoronaphthyridines as antibacterial agents" see compound 6 ----- | 3 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

AT97/00074

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1, 3, 6-8
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
The search for claims 1, 3 and 6-8 yielded so many documents prejudicial to novelty that the search report cannot be seen as complete. Only some examples of these documents have been cited.
(Cf. PCT Rule 33.3(b).)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/AT 97/00074

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|---|--|
| WO 8808708 A | 17-11-88 | CA 1338326 A AU 632458 B AU 1808488 A CA 1326632 A JP 2503794 T EP 0363415 A | 14-05-96 07-01-93 06-12-88 01-02-94 08-11-90 18-04-90 |
| EP 0653427 A | 17-05-95 | AU 7581494 A CA 2118174 A CN 1111245 A CZ 9402546 A FI 944821 A JP 7188240 A NO 943893 A PL 305456 A ZA 9408062 A | 04-05-95 16-04-95 08-11-95 13-09-95 16-04-95 25-07-95 18-04-95 18-04-95 06-06-95 |
| NL 8800350 A | 01-09-89 | NONE | |
| US 5428159 A | 27-06-95 | AU 3091495 A WO 9527715 A | 30-10-95 19-10-95 |
| EP 0236684 A | 16-09-87 | US 4663318 A AU 593051 B AU 6760987 A DE 3779149 A JP 8000778 B JP 62215527 A | 05-05-87 01-02-90 16-07-87 25-06-92 10-01-96 22-09-87 |
| WO 9612692 A | 02-05-96 | AT 401058 B AT 198094 A AU 3693895 A NO 971645 A NO 971796 A | 25-06-96 15-10-95 15-05-96 07-05-97 28-05-97 |
| US 3947445 A | 30-03-76 | US 3905979 A US 3951980 A | 16-09-75 20-04-76 |
| EP 0345808 A | 13-12-89 | US 4954502 A AT 116982 T | 04-09-90 15-01-95 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/AT 97/00074

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0345808 A | | AU 624147 B | 04-06-92 |
| | | AU 3628289 A | 14-12-89 |
| | | CA 1337421 A | 24-10-95 |
| | | CY 1846 A | 08-03-96 |
| | | DE 68920482 D | 23-02-95 |
| | | DE 68920482 T | 01-06-95 |
| | | ES 2067500 T | 01-04-95 |
| | | FI 95698 B | 30-11-95 |
| | | HK 83295 A | 01-06-95 |
| | | IE 66569 B | 24-01-96 |
| | | JP 2085277 A | 26-03-90 |
| | | NO 174296 B | 03-01-94 |
| | | PT 90805 B | 31-10-94 |
| | | SG 9590746 A | 01-09-95 |
| ----- | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 97/00074

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D491/10 A61K31/55 C07D491/14 //(C07D491/10,317:00, 223:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| X | WO 88 08708 A (BONNIE DAVIS) 17.November 1988 siehe Ansprüche; Beispiel 2 --- | 1,6-8 |
| X | EP 0 653 427 A (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 17.Mai 1995 siehe Ansprüche; Beispiele --- | 1,6-8 |
| X | NL 8 800 350 A (STICHTING BIOMEDICAL RESEARCH) 1.September 1989 siehe Ansprüche; Beispiele --- | 1,6-8 |
| X | US 5 428 159 A (SHIEH WEN-CHUNG ET AL) 27.Juni 1995 siehe Ansprüche; Beispiele & WO 95 27715 A in der Anmeldung erwähnt --- | 1,6-8 |
| | -/-- | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

| | |
|--|---|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts |
| 3. Juli 1997 | 10.07.97 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (- 31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter De Jong, B |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/AT 97/00074

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | EP 0 236 684 A (BONNIE DAVIS) 16.September 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument --- | 1,6-8 |
| P,X | WO 96 12692 A (WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GMBH ;CZOLLNER LASZLO (AT); FROEHLICH JOHAN) 2.Mai 1996 siehe das ganze Dokument --- | 1,6-8 |
| X | US 3 947 445 A (HENRY DAVID W ET AL) 30.März 1976 siehe Beispiele 11,12 --- | 3 |
| X | EP 0 345 808 A (BRISTOL MYERS CO) 13.Dezember 1989 siehe Beispiel 5 --- | 3 |
| X | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, 1992, WASHINGTON US, Seiten 2898-2909, XP002034280 P. REMUZON: "Fluoronaphthyridines as antibacterial agents" see compound 6 ----- | 3 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen:

PCT/AT 97/ 00074

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

— Ansprüche Nr. _____
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 1, 3, 6-8
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Die Recherche für Ansprüche 1, 3, 6-8 ergab so viele neuheitsschädliche Dokumente, dass der Recherchenbericht nicht als vollständig anzusehen ist. Es sind nur einige Beispiele dieser Dokumente zitiert worden.
(Vgl. Regel 33.3 (b), PCT).

3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
— Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 97/00074

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 8808708 A | 17-11-88 | CA 1338326 A | 14-05-96 |
| | | AU 632458 B | 07-01-93 |
| | | AU 1808488 A | 06-12-88 |
| | | CA 1326632 A | 01-02-94 |
| | | JP 2503794 T | 08-11-90 |
| | | EP 0363415 A | 18-04-90 |
| ----- | | | |
| EP 0653427 A | 17-05-95 | AU 7581494 A | 04-05-95 |
| | | CA 2118174 A | 16-04-95 |
| | | CN 1111245 A | 08-11-95 |
| | | CZ 9402546 A | 13-09-95 |
| | | FI 944821 A | 16-04-95 |
| | | JP 7188240 A | 25-07-95 |
| | | NO 943893 A | 18-04-95 |
| | | PL 305456 A | 18-04-95 |
| | | ZA 9408062 A | 06-06-95 |
| ----- | | | |
| NL 8800350 A | 01-09-89 | KEINE | |
| ----- | | | |
| US 5428159 A | 27-06-95 | AU 3091495 A | 30-10-95 |
| | | WO 9527715 A | 19-10-95 |
| ----- | | | |
| EP 0236684 A | 16-09-87 | US 4663318 A | 05-05-87 |
| | | AU 593051 B | 01-02-90 |
| | | AU 6760987 A | 16-07-87 |
| | | DE 3779149 A | 25-06-92 |
| | | JP 8000778 B | 10-01-96 |
| | | JP 62215527 A | 22-09-87 |
| ----- | | | |
| WO 9612692 A | 02-05-96 | AT 401058 B | 25-06-96 |
| | | AT 198094 A | 15-10-95 |
| | | AU 3693895 A | 15-05-96 |
| | | NO 971645 A | 07-05-97 |
| | | NO 971796 A | 28-05-97 |
| ----- | | | |
| US 3947445 A | 30-03-76 | US 3905979 A | 16-09-75 |
| | | US 3951980 A | 20-04-76 |
| ----- | | | |
| EP 0345808 A | 13-12-89 | US 4954502 A | 04-09-90 |
| | | AT 116982 T | 15-01-95 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 97/00074

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0345808 A | | AU 624147 B | 04-06-92 |
| | | AU 3628289 A | 14-12-89 |
| | | CA 1337421 A | 24-10-95 |
| | | CY 1846 A | 08-03-96 |
| | | DE 68920482 D | 23-02-95 |
| | | DE 68920482 T | 01-06-95 |
| | | ES 2067500 T | 01-04-95 |
| | | FI 95698 B | 30-11-95 |
| | | HK 83295 A | 01-06-95 |
| | | IE 66569 B | 24-01-96 |
| | | JP 2085277 A | 26-03-90 |
| | | NO 174296 B | 03-01-94 |
| | | PT 90805 B | 31-10-94 |
| | | SG 9590746 A | 01-09-95 |
| ----- | | | |